THESIS

MUNICH 196

UNTERSUCHUNGEN ZUR BESTIMMUNG DER QUANTITATIVEN EIGENSCHAFTEN DES ß - ACETYLDIGOXIN MIT HILFE DES BELASTUNGSVENENDRUCKES

ECKART FLECK

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154017_0177

Aus der I. Medizinischen Abteilung des Schwabinger Krankenhauses
Chefarzt: Prof. Dr. H. Begemann

Untersuchungen zur Bestimmung der quantitativen Eigenschaften des ß-Acetyldigoxin mit Hilfe des Belastungsvenendruckes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Eckart Fleck
aus
Dresden

München 1969

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. E. König
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz
Dekan: Prof. Dr. F. Marguth

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1968

	Seite
EINLEITUNG	1
A. Chemie	2
B. Tierexperimentelle Untersuchungen	3
C. Klinisch-experimentelle Untersuchungen	4
D. Kurzer Überblick über Möglichkeiten klinischer Digitalisprüfung	5
METHODIK	7
Versuchsanordnung	8
Vorversuch	9
KASUISTIK	1o
ERGEBNISSE	24
BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	26
ZUSAMMENFASSUNG	27

EINLEITUNG

Die ersten Beobachtungen über Digitalis wurden schon 1785 veröffentlicht (32). WITHERING hatte festgestellt, daß Digitalis purpurea bei Ödemkranken eine diuretische Wirkung besitzt. Er wußte allerdings noch nicht, daß das Herz der Angriffspunkt dieses Medikamentes ist.
Seither sind die Kenntnisse über herzwirksame Glykoside immer vollständiger geworden und dabei in immer kompliziertere Bereiche vorgedrungen. Während der Abbauweg in Form einer Entgiftungsreaktion über den stufenweisen Zuckerabbau, der anschließenden Epimerisierung des Aglykons (beim Digoxigenin in 3-Stellung) und schließlich der Koppelung an Glucuron- oder Schwefelsäure bekannt ist (24), besteht jedoch immer noch Unklarheit über die letztlich stattfindenden biochemischen Mechanismen. Interessante Einzelheiten und eine zusammenfassende Theorie, nach der sich Digitalisverbindungen mit dem K^+-Zentrum der Transport-ATPase verbinden und so den aktiven Kationentransport hemmen, findet man in einer Arbeit von REPKE (24). Einigkeit scheint darin zu bestehen, daß die Hauptwirkung in einer Zunahme der Kontraktionskraft der einzelnen Herzmuskelfasern zu suchen ist, und daß diese Eigenschaft bei allen Glykosiden letztlich identisch ist (1, 2, 1o). Unterschiede gibt es dagegen bezüglich anderer pharmakologischer Qualitäten: so kann die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts zwischen Minuten und Stunden, wie z.B. beim Strophanthin und Digitoxin, schwanken. Eine schnelle und gute enterale Resorption ist für die praktische Anwendbarkeit von ausschlaggebender Bedeutung. Begriffe wie Vollwirkspiegel und Abklingquote (1, 2), die von AUGSBERGER definiert wurden, sind die wichtigsten Parameter für die Steuerbarkeit. Dabei bezeichnet man mit Abklingquote den 24-stündigen Wirkverlust einer aktuellen Wirkdosis (angegeben in %). Unter Wirkspiegel ist diejenige Glykosidmenge (in mg) zu verstehen, die im Organismus zu einem bestimmten Behandlungszeitpunkt vorhanden ist. Er stellt einen rein rechnerischen Wert dar, da aktuelle Glykosidwirkspiegelbestimmungen durch chemische Analyseverfahren nicht möglich sind.

Von verschiedenen Autoren (9, 28) wurde die irreführende Bezeichnung "Spiegel" durch den Terminus "Dosis" ersetzt, wobei dann mit Vollwirkdosis keine Dosis, sondern die gesamte, für den vollen therapeutischen Effekt erforderliche Glykosidmenge, korrigiert durch Abklingquote und Resorptionsverlust, gemeint ist.

Welches sind nun die Bedingungen für ein neues Kardiotonikum, wenn es nicht angesichts der großen Zahl vorliegender Präparate überflüssig erscheinen soll? Dazu sind drei Forderungen zu stellen:

1. Die therapeutische Breite muß eine Dosierung zulassen, die sich nicht allzu rasch an der toxischen Grenze bewegt.
2. Hinsichtlich einer anhaltenden Wirkung einerseits und einer guten Steuerbarkeit andererseits, soll die Abklingquote günstig liegen.
3. Es muß eine sichere und möglichst hohe enterale Wirksamkeit erreicht werden. Das bedeutet für das Glykosid, daß es genügende Wasserlöslichkeit, eine geringe Polarität - d.h. eine gute Lipoidlöslichkeit - und eine ausreichende Beständigkeit im Organismus besitzen muß (24, 25, 31, u.a.).

Vom ß-Acetyldigoxin ist dazu bisher Folgendes bekannt:

A. Chemie

Acetyldigoxin wurde 1934 erstmals rein dargestellt (27). Es handelt sich dabei um ein Glykosid, dessen Aglykon Digoxigenin, mit dem des Digoxin und des Lanatosid C identisch ist. Die Zuckerkette besteht aus drei Digitoxose-Molekülen, deren letzte die Acetylgruppe trägt. Bei der hier interessierenden ß-isomeren Form sitzt die Acetylgruppe am C-4 Atom der endständigen Digitoxose. Sie unterscheidet sich zur α-isomeren Form u.a. durch Stellung der Acetylgruppe, optische Drehung und andere Kristallform (12, 21,).

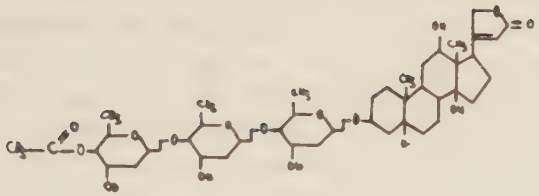


Abb.1: Strukturformel des ß-Acetyldigoxin

B. Tierexperimentelle Untersuchungen

Drei verschiedene Autoren bzw. Autorengruppen haben das ß-Acetyldigoxin, zum Teil im Vergleich mit Digoxin und Digitoxin untersucht.(4, 11, 12). Soweit dieselben Fragestellungen vorlagen, stimmen die Ergebnisse überein.
Demnach wird beim Meerschweinchen das ß-Acetyldigoxin enteral besser resorbiert als das Digoxin. Gleiches gilt bei der Katze (etwa + 32,5 %) und bei Ratten (etwa + 1o %), während nach intravenösen Infusionen an Katzen ß-Acetyldigoxin signifikant weniger wirksam ist. Auch WHITE und GISVOLD haben schon 1952 beobachtet (31), daß acetylierte Digoxine bei nicht narkotisierten Katzen enteral wirksamer sind als das Digoxin. Kein Unterschied besteht bei Katzen zwischen den Resorptionseigenschaften von ß-Acetyldigoxin und Digitoxin, wobei Digitoxin aber giftiger ist.
Am isolierten Vorhofpräparat des Meerschweinchenherzens sind ß-Acetyldigoxin und Digoxin etwa gleich wirksam. Auch die Kumulationsneigung entspricht der des Digoxins, dagegen ist die Resorptionsgeschwindigkeit doppelt so schnell.
Gleiche Eigenschaften haben beide Glykoside auch bezüglich des aktiven Ionentransports bei menschlichen Erythrozyten (Kälte-

erythrozyten), auf den sie hemmend wirken.
Die Umwandlung des ß-Acetyldigoxin geschieht, wenn auch bei den einzelnen untersuchten Spezies unterschiedlich schnell, mittels Esterasen zu Digoxin (beim Meerschweinchen findet man z.B. nach 6 Stunden nur noch Digoxin). Man kann wohl annehmen, daß die eigentlich kardiotone Wirkung des ß-Acetyldigoxin nur oder hauptsächlich vom Digoxin ausgeht, während die Acetylgruppe als Resorptionshilfe gebraucht wird. Dies würde auch der Ansicht der oben zitierten Autoren entsprechen, denn das ß-Acetyldigoxin weist tatsächlich eine geringere Polarität als das Digoxin auf.
Durch diese tierexperimentellen Befunde sind die Grenzen in etwa abgesteckt, innerhalb derer sich klinische Daten bewegen werden. Die experimentell gefundenen pharmakologischen Eigenschaften von Herzglykosiden erlauben aber nur eine bedingte Übertragung auf den Menschen.

C. Klinisch-experimentelle Untersuchungen

Aus einer Arbeit von BLUMBERGER (6) geht hervor, daß ß-Acetyldigoxin in der Lage ist, "alle zur Rekompensation einer Herzkreislaufinsuffizienz notwendigen Wirkungen zu entfalten". Nähere Einzelheiten konnten offenbar noch nicht mit endgültiger Klarheit berichtet werden. Es wird jedoch die Ansicht geäußert, daß ß-Acetyldigoxin rasch, gleichmäßig und gut (besser als Digoxin) resorbiert wird. Die Abklingquote vermutet BLUMBERGER gleich oder ähnlich der des Digoxin.
In einer ausführlichen Arbeit von WENDT et al. (30) wird über die klinische Prüfung von ß-Acetyldigoxin an 203 Patienten berichtet. Dabei finden sich zu den von AUGSBERGER eingeführten Wirkgrößen Vollwirkspiegel, Abklingquote und Resorptionsquote folgende Aussagen:
Für 31 % der Patienten ergab sich ein Vollwirkspiegel bei 2,o mg, 59,7 % lagen niedriger, 9 % höher. Für die Resorption ergab sich eine erstaunlich hohe Quote von 90 %, die Abklingquote ist zwischen 18 - 2o % zu suchen. Nimmt man 2,o mg ß-Acetyldigoxin

als durchschittlichen Vollwirkspiegel an, so errechnet sich eine orale Erhaltungsdosis von o,4 mg/die. 66 % der Patienten, die nach diesem Schema behandelt wurden, seien voll kompensiert geblieben.
Die Richtigkeit der Resorptionsquote wird mit 4 Befunden belegt:

a. Bestimmung und wiederholtes Überschreiten der toxischen Grenze bei alternierend intravenöser und oraler Medikation,
b. gleiche Streuung des Vollwirkspiegels bei intravenöser und oraler Behandlung,
c. bei der Mehrzahl der Patienten gute Dauerkompensation (s.o.),
d. Auftreten von Intoxikationszeichen in einem niedrigeren oralen Dosierungsbereich als bei Digoxin.

Ähnliche Ergebnisse, denen zufolge die Resorptionsquote um 8o ± 1o % schwankt, berichten auch FÄRBER u. RIEDEL (8), HILGER et al. (13), KAST u. KLEPZIG (15) und SEEBERGER (26).
Die Abklingquote von Digoxin und ß-Acetyldigoxin sei gleich. Sie ist zwischen 15 und 2o % zu suchen.

D. Kurzer Überblick über Möglichkeiten klinischer Digitalisprüfung

Bei der Wahl eines klinischen Untersuchungsverfahrens zur quantitativen Herzglykosidprüfung liegt die Schwierigkeit in der Unbestimmtheit von Meßfaktoren der Glykosidwirkung.
Ein häufig angewendetes Verfahren ist die Beobachtung der Frequenz bei absoluter Tachyarrhythmie bei Vorhofflimmern (6, 14, 2o, 28, 29). Nachteile dieser Methode sind jedoch, daß lediglich Herzschwächen mit absoluter Tachyarrhythmie erfaßt werden und daß die Pulsfrequenz neben der Herzschwäche von anderen Faktoren beeinflußt werden kann. Weitere Kriterien für die Wirkung eines Glykosids, wie Besserung des subjektiven Befindens, der Dyspnoe und Nykturie, das Ausschwemmen von Ödemen sowie der Rückgang von Leber-, Hilus- und Lungenstauung, sind besonders hinsichtlich der zeitlichen Fixierung erheblichen subjektiven Schwankungen von seiten des Patienten wie des Beobachters unterworfen. - Sie kommen wohl als ergänzende Kriterien in Frage.

Das Auftreten von Überdosierungserscheinungen als Wirkungsindikator eines Glykosids ist schon 1947 (3) bei einer vergleichenden klinischen Prüfung von Digitoxin, Lanatosid C und Digoxin benutzt worden. Die durch Erbrechen gekennzeichnete Glykosidüberdosierung erscheint auch WENDT et al. (3o) sowie HILGER et al. (13) ein relativ konstanter und daher reproduzierbarer Meßwert zu sein.
BLUMBERGER hat in zahlreichen klinischen Untersuchungen gezeigt, daß Glykoside die Herzdynamik beeinflussen, so daß sich das Verhältnis von Anspannungs- und Austreibungszeit in charakteristischer Weise verändert (5).
Als weitere Prüfungsverfahren sind noch zu nennen, die Bestimmung des Herzleistungskoeffizienten nach REINDELL et al. (23) und schließlich die Bestimmung des Dekompensations- bzw. Rekompensationsgrades mit Hilfe von Belastungsvenendruckmessungen (16, 17, 18, 19, 22, 33).

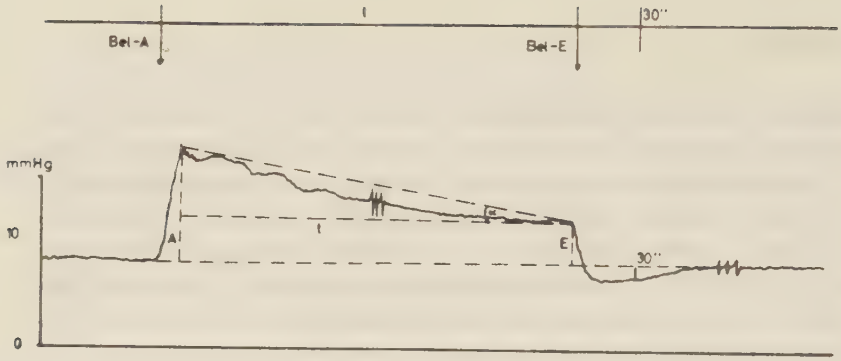
In der vorliegenden Arbeit ging es darum, die Brauchbarkeit einer Methode zur klinischen Digitalisprüfung zu erweisen, die sich hauptsächlich auf objektivierbare kreislaufphysiologische Kriterien stützt, dabei aber für den Patienten nicht zu belastend ist und eine möglichst einfache Durchführung gestattet. Im Vordergrund stand die Frage, wie schnell und wie sicher der Belastungsvenendruck die Wirksamkeit eines Glykosids zu erfassen erlaubt.

METHODIK

Es kamen zwei Methoden zur Anwendung: die klinische Beobachtung und die Messung des Venendruckes in Ruhe und bei Belastung. Die Messung des Belastungsvenendruckes erlaubt die exakte Erfassung vor allem auch leichterer Insuffizienzgrade (siehe z.B. auch Vorversuch), d.h. einer Belastungsinsuffizienz des rechten Ventrikels bzw. einer Ruheinsuffizienz, die sich noch nicht in einer Erhöhung des Ruhevenendruckes manifestiert. (Schrifttum bei 16, 17, 18, 19)
Der Belastungsvenendruck als Indikator einer Rechtsinsuffizienz jeden Schweregrades ist bei der Beurteilung eines positiv inotropen Medikamentes ein wesentlich besseres Kriterium als der Ruhevenendruck. Am geeignetsten für die Erfassung der Herzleistung unter Belastung ist die Venendruckerhöhung über den Ruhewert eine halbe Minute nach Beendigung der Belastung (abgekürzt 3o Sekunden-Wert) und die Steigung, ausgedrückt als tgα, die die fortlaufend registrierte Venendruckkurve während der Belastung zeigt(19, 22, 33). (Siehe hierzu Abb.2a,b)
Es wurden grundsätzlich der periphere und in einigen Fällen auch der zentrale Venendruck gemessen. Zur peripheren Druckmessung wurde am liegenden Patienten eine V. cubitalis mit einer großlumigen Kanüle (Innendurchmesser o,8 - 1,1 mm) punktiert und durch einen 2o cm langen Polyäthylenschlauch mit einem Statham-Element Pb 23 D verbunden. Zur parallelen zentralen Druckmessung (mit einem zweiten Statham-Element) wurde

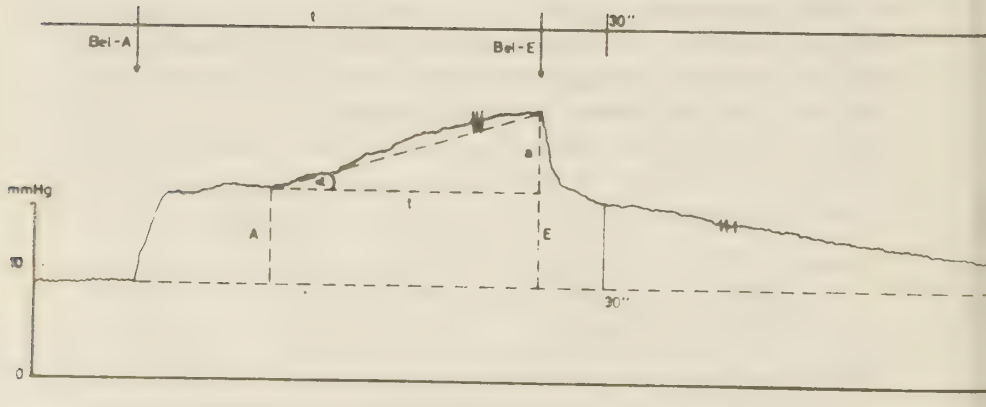
---

Abb. 2 Verlauf des peripheren Venendrucks vor, während und nach Tretarbeit im Liegen;
a. bei einem Herzgesunden;
b. bei einem Patienten mit Rechtsinsuffizienz; Ermittlung der Charakteristik des Druckverlaufs während Belastung mittels Berechnung von tg und des Druckabfalls nach Belastung durch direkte Messung des 3o Sekunden-Wertes.
Bel-A = Belastungsanfang
Bel-E = Belastungsende
A kennzeichnet die Anfangshöhe, d.i. die Druckhöhe in mmH_2O, die relativ rasch nach Beginn der Belastung erreicht ist und den Anfang eines nunmehr weniger steilen, aber kontinuierlichen Druckverlaufs markiert.
E = die Höhe am Ende der Belastung
t entspricht der Zeit von Anfangshöhe bis Endhöhe



$$tg\alpha = \frac{E - A}{t}$$

Abb. 2a



$$tg\alpha = \frac{a}{t} \qquad a = E - A$$

Abb. 2b

die V cubitalis des anderen Armes mit einer großlumigen Spezialkanüle (Innendurchmesser 2,4 mm) punktiert und ein Polyvinylchlorid-Katheter (Innendurchmesser 1,5 mm) unter Kontrolle der Druckkurve am Sichtgerät durch die Kanüle bis vor den rechten Vorhof geführt. Der Ruhe- und Belastungsvenendruck wurde während des Versuchs in Form des Mitteldrucks durch einen Trägerfrequenz-Meßverstärker (Fa. Hellige, Freiburg/br.) und einen Direktschreiber (Fa. Schwarzer, München) fortlaufend registriert. Zur Bestimmung der Bezugsebene für die Druckwerte diente die von BURRI et al. (7) angegebene Methode: Vorhofhöhe = Sternalwinkelhöhe - 2/5 Thoraxdurchmesser. Die Belastung erfolgte im Liegen an einem Fahrradergometer. Um die Intensität der Belastung dem jeweiligen Insuffizienzgrad anpassen zu können und um gleichzeitig eine Vergleichsmöglichkeit zu schaffen, wurden die Patienten stufenweise belastet. Angefangen wurde nach einer kurzen Erläuterung und Eingewöhnung mit 25 Watt und bei jeder weiteren Messung um mindestens 25 Watt gesteigert. Die Dauer der einzelnen Belastung lag nicht unter 3 Minuten. Die Pause zwischen zwei Messungen betrug etwa 1o Minuten. Während dieser Zeit blieb der Patient entspannt auf dem Versuchsbett liegen. Außerdem wurde auf absolute Ruhebedingungen geachtet.

Versuchsanordnung

Zu den Versuchen wurden nur Patienten herangezogen, die vorher nicht digitalisiert waren oder bei denen das Abklingen eines Wirkungsrestes ausreichend lange abgewartet worden war. Die klinischen Insuffizienzgrade waren verschieden. Als Ausgangswert wurde zu Beginn der Digitalisierung der Belastungsvenendruck in der oben beschriebenen Weise gemessen. Danach begann in der Regel eine mittelschnelle intravenöse Sättigung, die mit Hilfe des Belastungsvenendruckes kontrolliert wurde, so daß der Zeitpunkt der maximalen Rekompensation bestimmt werden konnte. War dieser Zustand erreicht, so wurde auf orale Medikation umgesetzt und zwar unter der Annahme einer maximalen

Resorption (1oo %). In der Aufzeichnung des Wirkspiegels (siehe Abb. zu den einzelnen Fällen) wurde dann bereits die wahrscheinliche durchschnittliche Resorption von 8o % bei einer Abklingquote von 2o % berücksichtigt. Wo möglich, wurde auch die volle Rekompensation nach oraler Therapie mit dem Belastungsvenendruck verfolgt. So ist auch eine Aussage über Resorptions- und Abklingquote möglich.

Vorversuch

Zur Darstellung der Methode an Hand von Originalkurven dienen die Messungen an dem Patienten D. L., 67 J.
Der Patient wurde im Rahmen einer Allgemeinuntersuchung auch einer Ruhe- und Belastungsvenendruckmessung unterzogen. Dabei ergab sich eine Belastungsinsuffizienz, die klinisch außer einer geringfügigen Atemnot beim Treppensteigen keine Symptome verursacht hatte (Abb. 3 a). Die Belastungsinsuffizienz wurde nun mit o,25 mg Strophanthin/die behandelt. Eine Kontrolluntersuchung nach insgesamt o,625 mg am 3. Tag ergab die völlige Normalisierung sämtlicher Insuffizienzmerkmale (3o-Sek-Wert und tg α, Abb. 3 b).
Danach wurde die Strophanthintherapie wieder abgesetzt. Schon am darauffolgenden Tag ergab sich ein nahezu identisches Bild mit Abb 3 a.

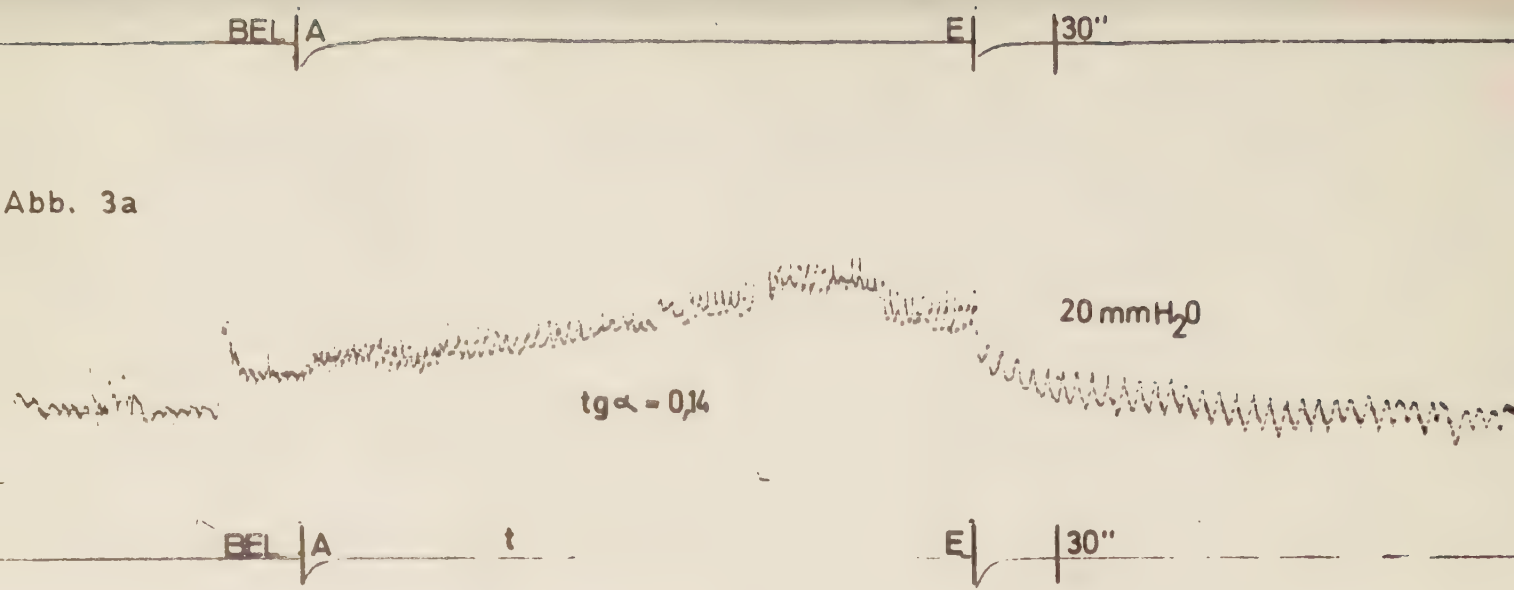


Abb. 3a

Abb. 3b

KASUISTIK

Vorbemerkungen

Jeder Fall ist neben einer kurzen Beschreibung, gegliedert nach Diagnose, Anamnese, Klinischer Befund und Verlauf, auf einer eigenen Abbildung mit allen wichtigen Parametern graphisch dargestellt. Die Diagnose wurde an Hand klinischer und BVD-Befunde erstellt. Bei der Medikation wird in den Abbildungen durch unterschiedliche Schraffierungen auf die verschiedenen Applikationsformen hingewiesen (i.v. = dunkel, oral = hell). Der Wirkspiegel wurde nach folgenden Werten errechnet:

Strophanthin	Abklingquote	6o %	
Digoxin	"	2o %	Resorption 6o %
ß-Acetyl-Digoxin	"	2o %	" 8o %

Belastungsvenendruck

1. verwendete Abkürzungen:

   RVD = Ruhevenendruck in mmH_2O
   BVD = Belastungsvenendruck
   3o-Sek-Wert in mmH_2O
   $tg\alpha$ = Kurvenanstieg

2. pathologische Werte:

   Der 3o-Sek-Wert ist bei Werten über 1o mmH_2O pathologisch
   Der $tg\alpha$ bezeichnet bei Werten über o,o7 einen eindeutigen Anstieg.

3. Schwankungen bei hochpathologischen Werten um $\pm$ 1o mmH_2O sind nichts Besonderes, weil der Spielraum für die Dehnbarkeit des Systems unter diesen Bedingungen schon weitgehend erschöpft ist.

4. Der BVD dient als Gradmesser der Herzleistung. Ein negativer 3o-Sek-Wert bedeutet bei Herzgesunden oder nach Rekompensation auf Grund eines positiv inotrop wirkenden Medikamentes nicht eine zunehmende Verbesserung oder eine besonders gute Herzleistung. Der 3o-Sek-Wert bezeichnet bis + 1o mmH_2O eine suffiziente Herzleistung. Eine Graduierung ist nicht möglich.

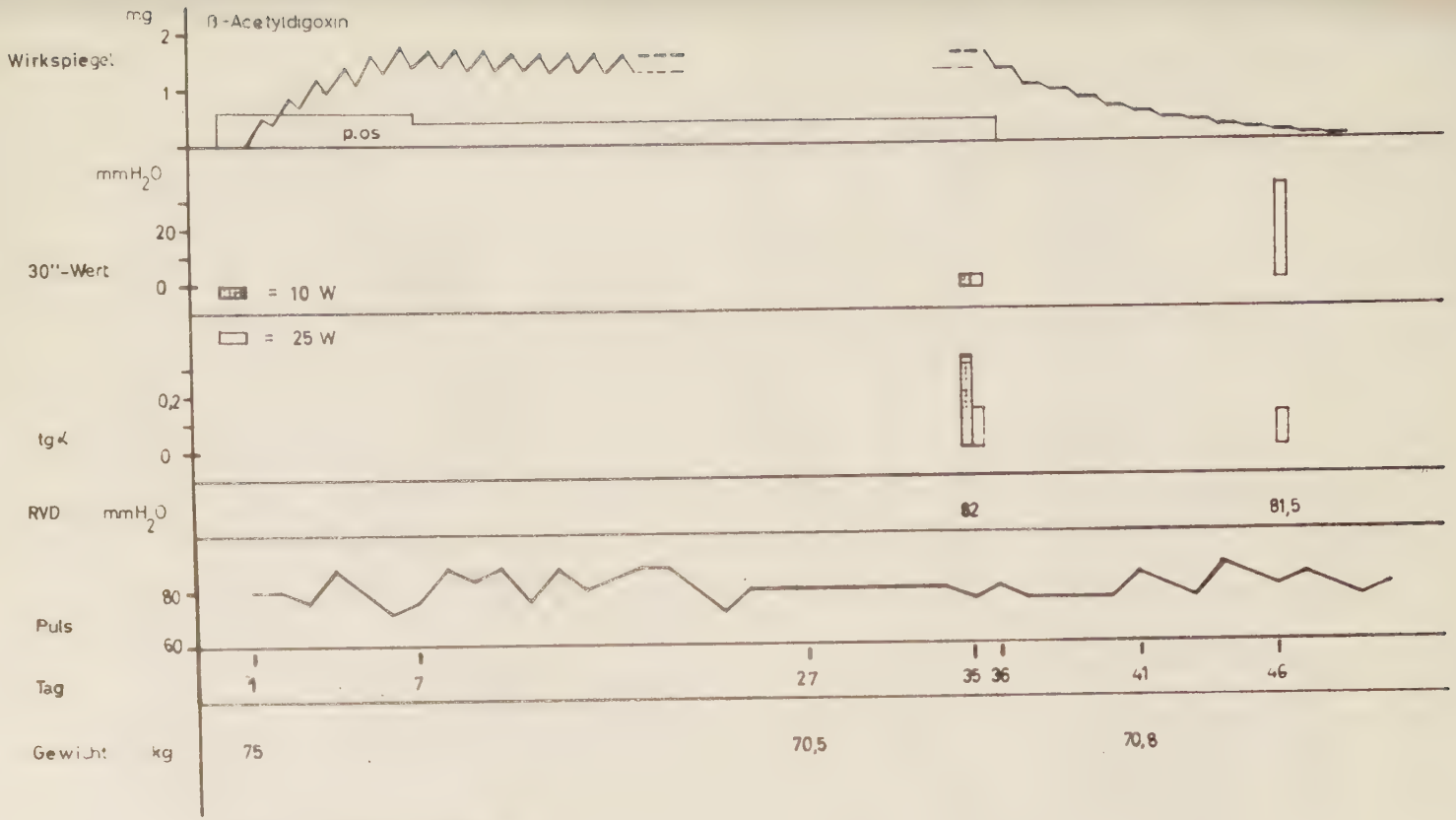
Fall 1 M.B., 59 J., weibl.

Diagnose:
Zustand nach Herzinfarkt (Antero-Septal) mit Herzinsuffizienz und Hypertonie

Anamnese:
Seit zwei Jahren zunehmende stenokardische Beschwerden konnten immer mit Myocardon und Nitrolingual beherrscht werden. Vor einem Jahr kam noch ein Hypertonus von 16o - 22o mmHg hinzu. Am Tag der Aufnahme treten plötzlich unerträgliche Schmerzen mit Atemnot und schwerem Angstgefühl auf.

Befund:
EKG: Anteroseptaler Infarkt, Stad. II, deutliche Zeichen einer Li-Insuffizienz

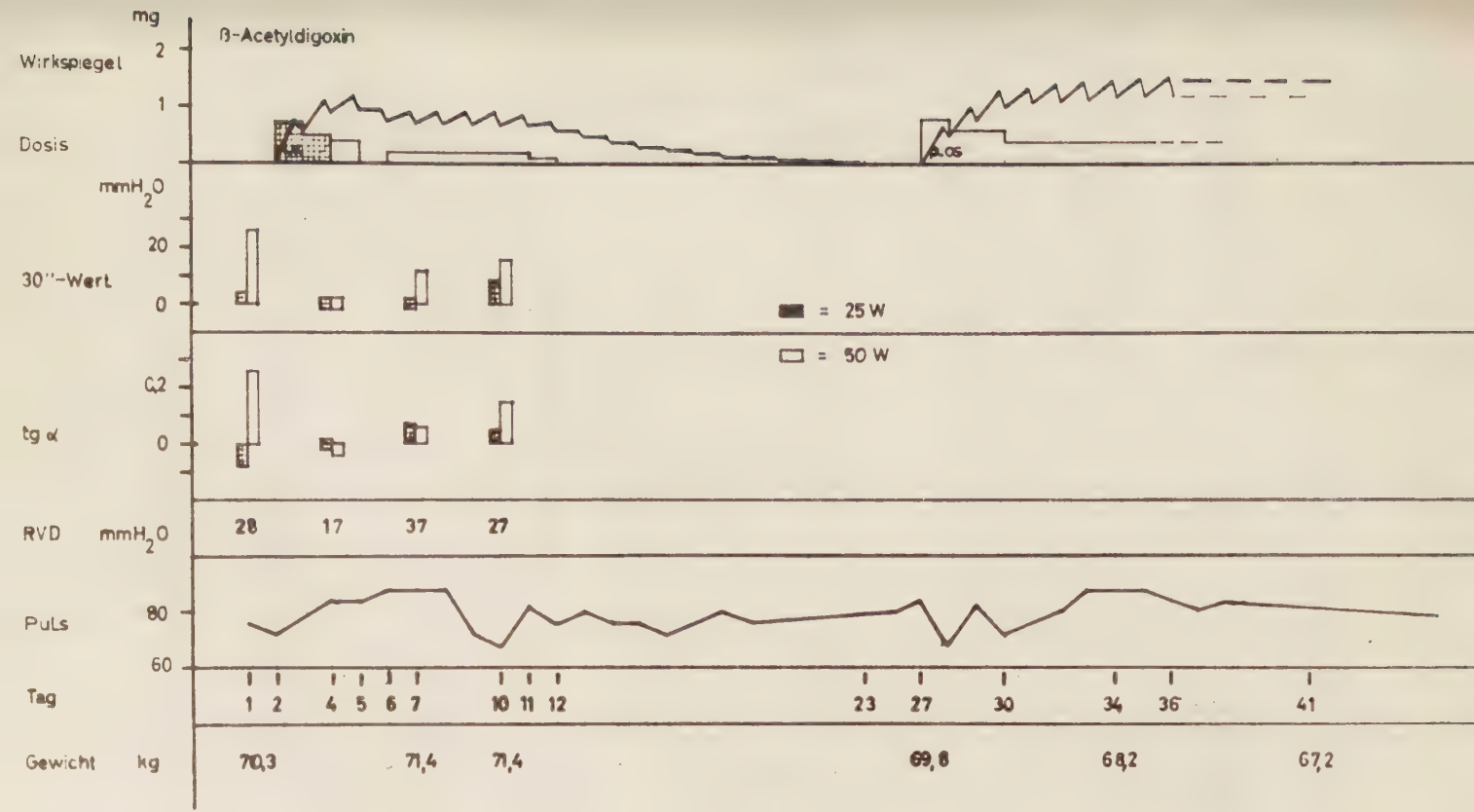
Verlauf:
Eine Anfangsmessung war wegen des durchgemachten Infarktes nicht möglich.
Die Patientin war mit einer Dosis von o,4 mg oral (ß-Acetyl-Digoxin) klin. gut eingestellt. (Gewicht gehalten)
Die BVD-Kontrolle zeigt bei Minimalbelastungen erhöhte tgα - Werte und einen normalen 3o-Sek-Wert.
Das Absetzen der Therapie führt rasch zu einer Verschlechterung. Die BVD-Werte sind pathologisch. Das Gewicht zeigt leicht steigende Tendenz, die Pulsfrequenz dagegen bleibt unverändert.
Das Beispiel erweist die Abhängigkeit der BVD-Werte von der Digitalismedikation.


mg
β-Acetyldigoxin
Wirkspiegel
2
1
p.os
mmH2O
20
30''-Wert
0
= 10 W
= 25 W
0,2
tgα
0
RVD
mmH2O
82
81,5
80
Puls
60
Tag
1
7
27
35
36
41
46
Gewicht
kg
75
70,5
70,8

FALL 1 M.B. 59 J. ♀

Fall 2 A.H., 7o J., weibl.

Diagnose:
Angina pectoris, Belastungsinsuffizienz
Anamnese:
Vor zehn Jahren hat die Patientin einen Myokardinfarkt durchgemacht. Seit einem Jahr bestehen zunehmende pektanginöse Beschwerden, die bei Belastung besonders heftig sind.
Befund:
Erhebliche Belastungs- und teilweise auch Ruhe - Angina pectoris
EKG: Zustand nach altem Vorderwandinfarkt
Verlauf:
Es fand sich hier eine beginnende Belastungsinsuffizienz, die klin. keine Symptome gemacht hatte.
Während der BVD bei einer leichten Belastung von 25 W bei allen Messungen im Bereich der Norm bleibt, sind die Werte bei 5o W eindeutig pathologisch.
Eine vollständige Rekompensation ließ sich innerhalb von zwei Tagen mit insgesamt 1,25 mg ß-Acetyl-Digoxin i.v. erzielen. Die orale Umsetzung ergibt eine ebenso rasche Verschlechterung: nach zwei Tagen liegt der Wert knapp über der Norm und steigt dann noch weiter an.
Erwartungsgemäß geben die klinischen Zeichen keine Hinweise auf die Verschlechterung. Der BVD reagiert empfindlicher auf die aktuelle myokardiale Leistungsfähigkeit.
Die anfangs zu niedrig gewählte Erhaltungsdosis erklärt sich daraus, daß bei der Patientin Erbrechen und Übelkeit auftraten. Dabei kann es sich nicht um toxische Erscheinungen handeln, weil der benötigte Wirkspiegel, der ein Verschwinden der Belastungsinsuffizienzzeichen bewirkt hatte, nicht aufrechterhalten wurde.
Später war die Patientin mit einem Vollwirkspiegel von 1,5 mg gut eingestellt.


mg
ß-Acetyldigoxin
Wirkspiegel
2
1
Dosis
p.os
mmH2O
20
30''-Wert
0
= 25 W
= 50 W
0,2
tg α
0
RVD
mmH2O
28
17
37
27
Puls
80
60
Tag
1 2 4 5 6 7 10 11 12 23 27 30 34 36 41
Gewicht
kg
70,3
71,4
71,4
69,8
68,2
67,2

FALL 2 A.H. 70 J. ♀

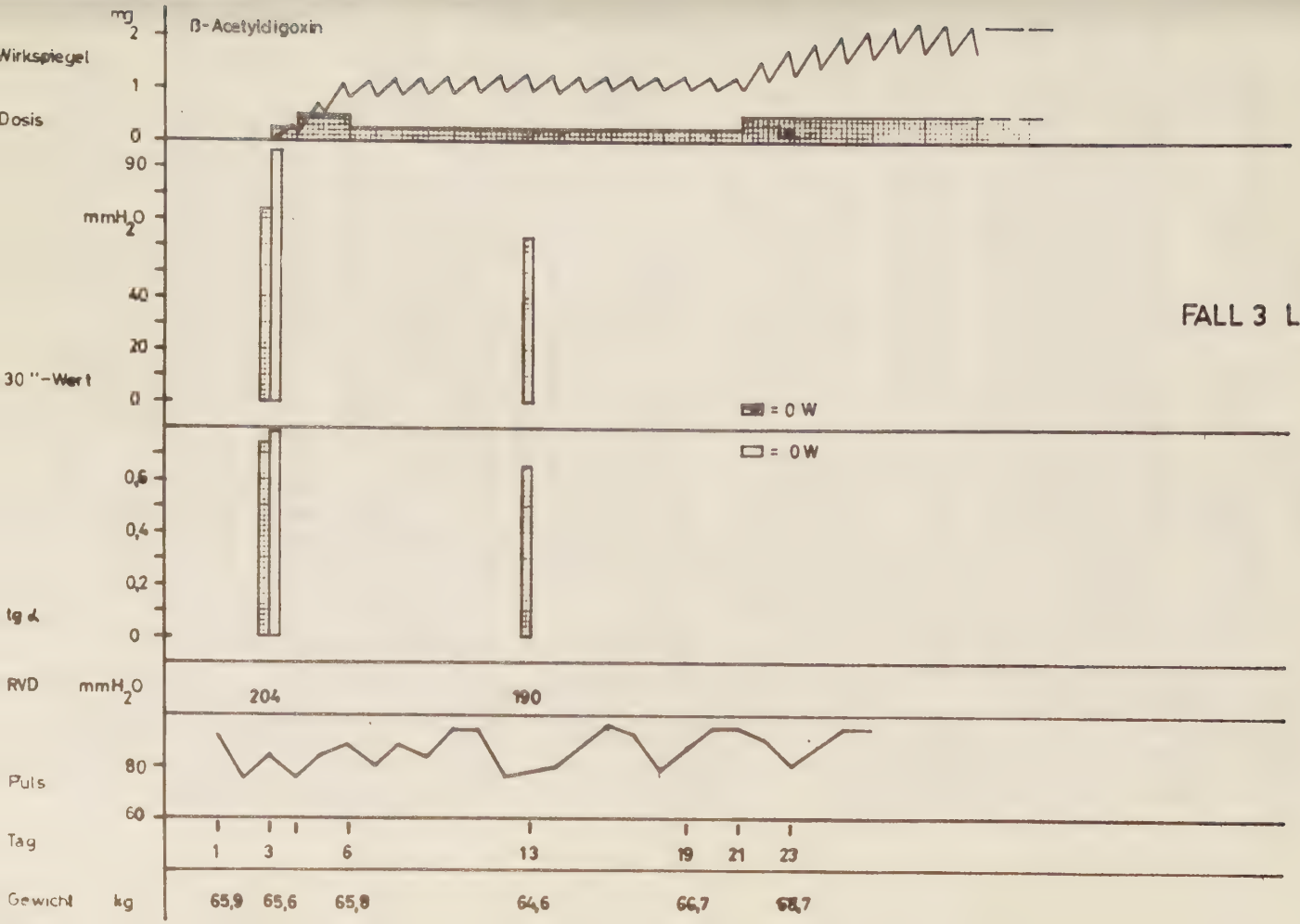
Fall 3 l.K., 57 J., männl.

Diagnose:
Chronisches Cor pulmunale bei alter cirrhotisch indurierter Lungentuberkulose links

Anamnese:
Noch vor eineinhalb Jahren wurde der Patient wegen produktiv cirrhotischer Lungentb behandelt. Bereits damals fiel eine Belastung der rechten Kammer auf.
Die jetzigen Beschwerden bestehen seit etwa einem Jahr und äußern sich in einer schweren, besonders nachts auftretenden Atemnot, sowie erheblichen tibialen Ödemen und Stauungsdermatosen.

Befund:
Einflußstauung, erhebliche tibiale Ödeme mit Blasenbildung, periphere Cyanose, Lebervergrößerung 8 - 1o cm, Leber druckschmerzhaft
Herzdilatation re., Herzaktion regelmäßig (85/'),
rel. Tricuspidalinsuffizienz
EKG: Sinusrhythmus, AV-Block 1. Grades (PQ o,24")
ausgeprägte Rechtshypertrophie, Innenschichtrepolarisationsstörungen vorwiegend rechts

Verlauf:
Dekompensiertes Cor pulmonale mit extrem pathologischen Werten: RVD 2o4 mmH_2O, 3o-Sek-Wert 95 u. 74 mmH_2O,
tg α o,82 u. o,74
Nach etwa zehntägiger vorsichtiger Therapie mit o,25 mg ß-Acetyl-Digoxin und o,24 g Euphylin i.v. ist im BVD eine leichte Besserungstendenz zu sehen.
Dagegen ist bei den klinischen Daten wenig zu beobachten. Die Frequenz bleibt im wesentlichen unverändert. Nur die Gewichtsmessungen scheinen einen Hinweis zu geben. Allerdings ist sechs Tage später das Anfangsgewicht bereits überschritten.
Der Patient ist später an Herzinsuffizienz verstorben.


β-Acetyldigoxin
mg
2
1
0
Wirkspiegel
Dosis
90
mmH2O
40
20
0
30 "-Wert
= 0 W
= 0 W
0,6
0,4
0,2
0
tg d.
RVD
mmH2O
204
190
80
60
Puls
Tag
1
3
6
13
19
21
23
Gewicht
kg
65,9
65,6
65,8
64,6
66,7
68,7

FALL 3 L.K. 57J. ♂

Fall 4 A.Sch., 64 J., weibl.

Diagnose:

Kombiniertes Mitralvitium (Grad IV) mit Cirrhose cardiaque und Hyperaldosteronismus, pulmonale Hypertonie

Anamnese:

Eine das Vitium erklärende längere rheumatische Vorgeschichte ist bekannt. Die Patientin war schon einmal mit schwer dekompensiertem Zustand in stationärer Behandlung und war danach für einige Monate wieder relativ leistungsfähig. Langsam stellte sich eine Verschlechterung ein, der Bauchumfang, die Beinödeme und die Atemnot haben stark zugenommen.

Befund:

Schwerst dekompensierter hydropischer Zustand, schwere Ödeme, Lebervergrößerung 1o - 12 cm, erhebliche Stauungszeichen in der Lunge, Ascites

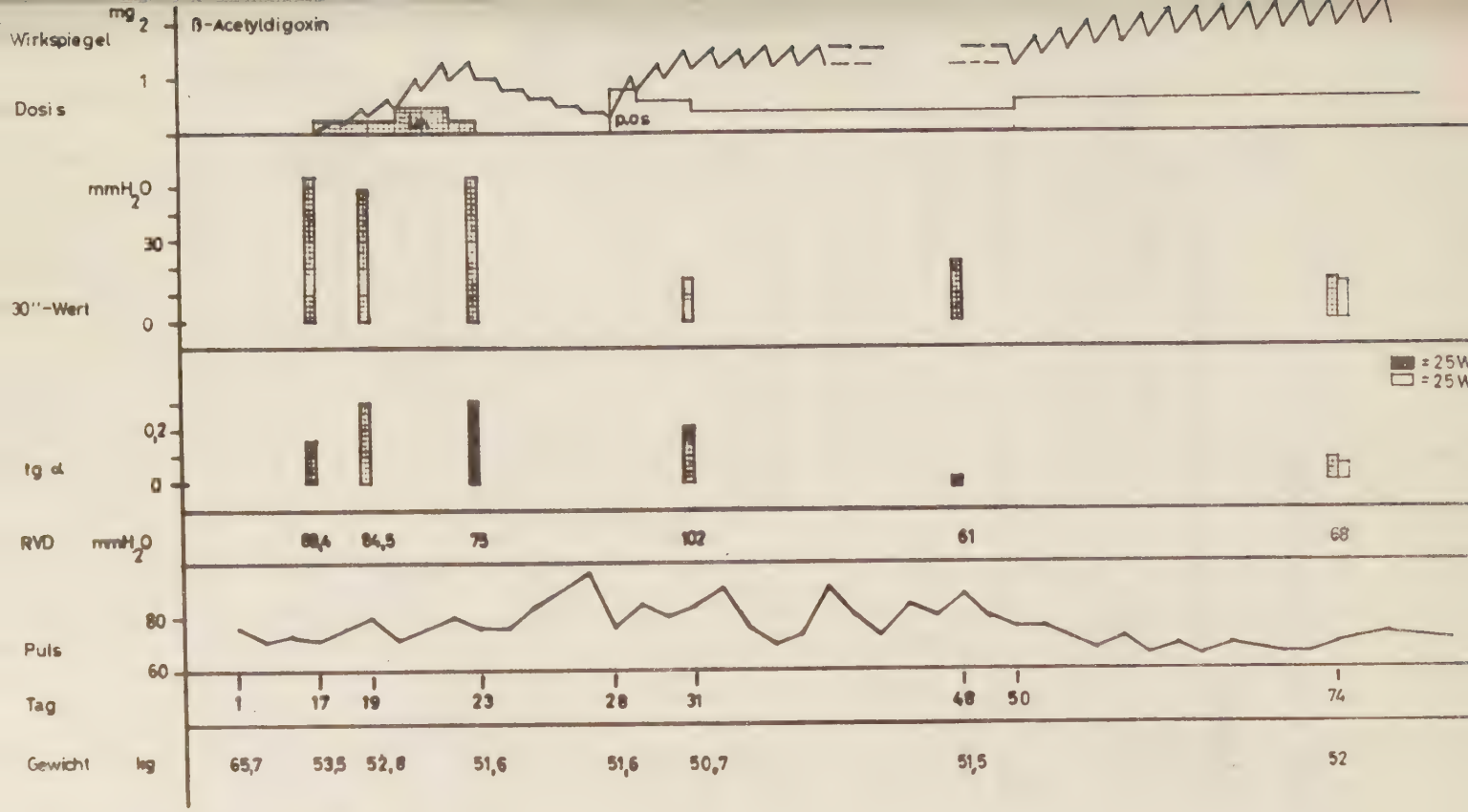
EKG: Absolute Arrhythmie und Vorhofflimmern, intermittierende ventrikuläre Extrasystolen als Bigeminie, partieller Rechtsschenkelblock, schwerste Innenschichtrepolarisationsstörung, sowohl re- wie li-präkordial, K-Mangel

Verlauf:

Die Patientin war anfangs wegen der Schwere ihres Zustands nich belastbar. Wegen einer Digitalisintoxikation erfolgte zunächst die Behandlung ausschließlich mit Aldactone. Die Patientin hat bis zum 17. Tag 11 kg ausgeschwemmt. Die Werte des BVD, die am gleichen Tag erstmals gemessen werden, sind hochpathologisch. Es folgen sechs Tage ß-Acetyl-Digoxin i.v., dann - nach kurzer Unterbrechung - orale Therapie. Sowohl klinisch (Gewicht gehalten) als auch im BVD ist eine deutliche Besserung sichtbar. Eine Erhaltungstherapie mit o,4 mg zeigt klinisch und im BVD eine Verschlechterung. Mit o,6 mg kann im BVD eine fallende Tendenz erreicht werden. Die Patientin konnte nicht mehr optimal rekompensiert werden.

Der Wirkspiegel von 1,6 mg, der am 31.Behandlungstag erreicht war und zunächst befriedigende Ergebnisse im BVD gezeigt hatte, erwies sich als zu niedrig. Erst die Dosissteigerung auf einen Wirkspiegel von 2,4 mg erzielte eine anhaltende Besserung. Die Pulsfrequenz konnte bei 7o/' gehalten werden.

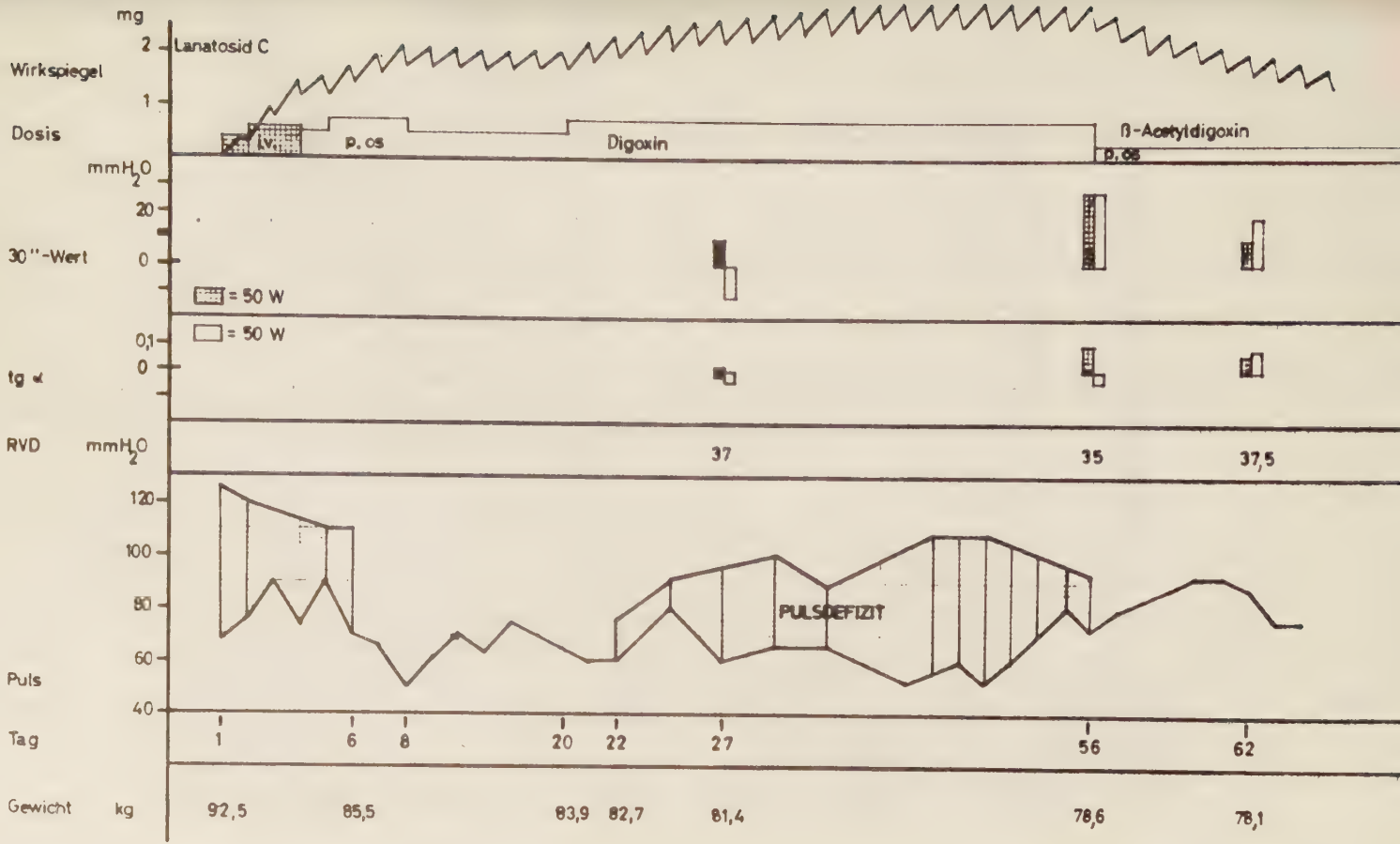
Die BVD-Messungen erlaubten eine entsprechende Beurteilung der Herzleistungsfähigkeit zum jeweiligen Behandlungszeitpunkt und ermöglichten dadurch die situationsgerechte Therapie.



FALL 4 A. SCH. 64 J. ♀

Fall 5 H.E., 63 J., männl.

Diagnose:
Herzinsuffizienz mit absoluter Arrhythmie
Anamnese:
Der Patient habe sich in letzter Zeit schlechter gefühlt, beim Treppensteigen Luftnot bekommen, nachts öfter wasserlassen müssen und nur noch hochgelagert schlafen können.
Befund:
Keine Ödeme, Lebervergrößerung 2 - 3 QF, Lungen- und Hilusstauung
Herz beidseits dilatiert, Herzaktion arrhythmisch mit Pulsdefizit (z 128/', p 68/')
EKG: absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, mäßig ausgeprägte Hinweise auf Linksvergrößerung
Verlauf:
Eine Anfangsmessung konnte nicht durchgeführt werden. Die absolute Arrhythmie besserte sich unter der Digoxin-Therapie. Nach Überschreiten eines Wirkspiegels von etwa 2,2 - 2,3 mg trat ein schon anfangs bestandenes Pulsdefizit wieder auf. Zu diesem Zeitpunkt war die myokardiale Leistungsfähigkeit noch nicht beeinträchtigt. Die BVD-Werte waren am 27. Tag innerhalb der Norm. Bei einem Wirkspiegel von nahezu 3 mg wurde auch die myokardiale Leistung schlechter. Die 3o-Sek-Werte sind eindeutig, die tg α -Werte nicht ausgeprägt pathologisch.
Die Reduzierung der Dosis und Umsetzen auf o,3 mg ß-Acetyl-Digoxin oral bringt eine Normalisierung: das Pulsdefizit verschwindet, die BVD-Werte zeigen normalisierende Tendenz.
Die Gewichtsmessungen sind nicht verwertbar. Der Patient war stark übergewichtig und wurde mit Hilfe von Reduktionskost auf sein Sollgewicht gebracht.


mg
Wirkspiegel
Lanatosid C
Dosis
i.v.
p. os
Digoxin
ß-Acetyldigoxin
p. os
mmH2O
30''-Wert
= 50 W
= 50 W
tg α
RVD
mmH2O
37
35
37,5
Puls
PULSDEFIZIT
Tag
1
6
8
20
22
27
56
62
Gewicht
kg
92,5
85,5
83,9
82,7
81,4
78,6
78,1

FALL 5 H.E. 63J.♂

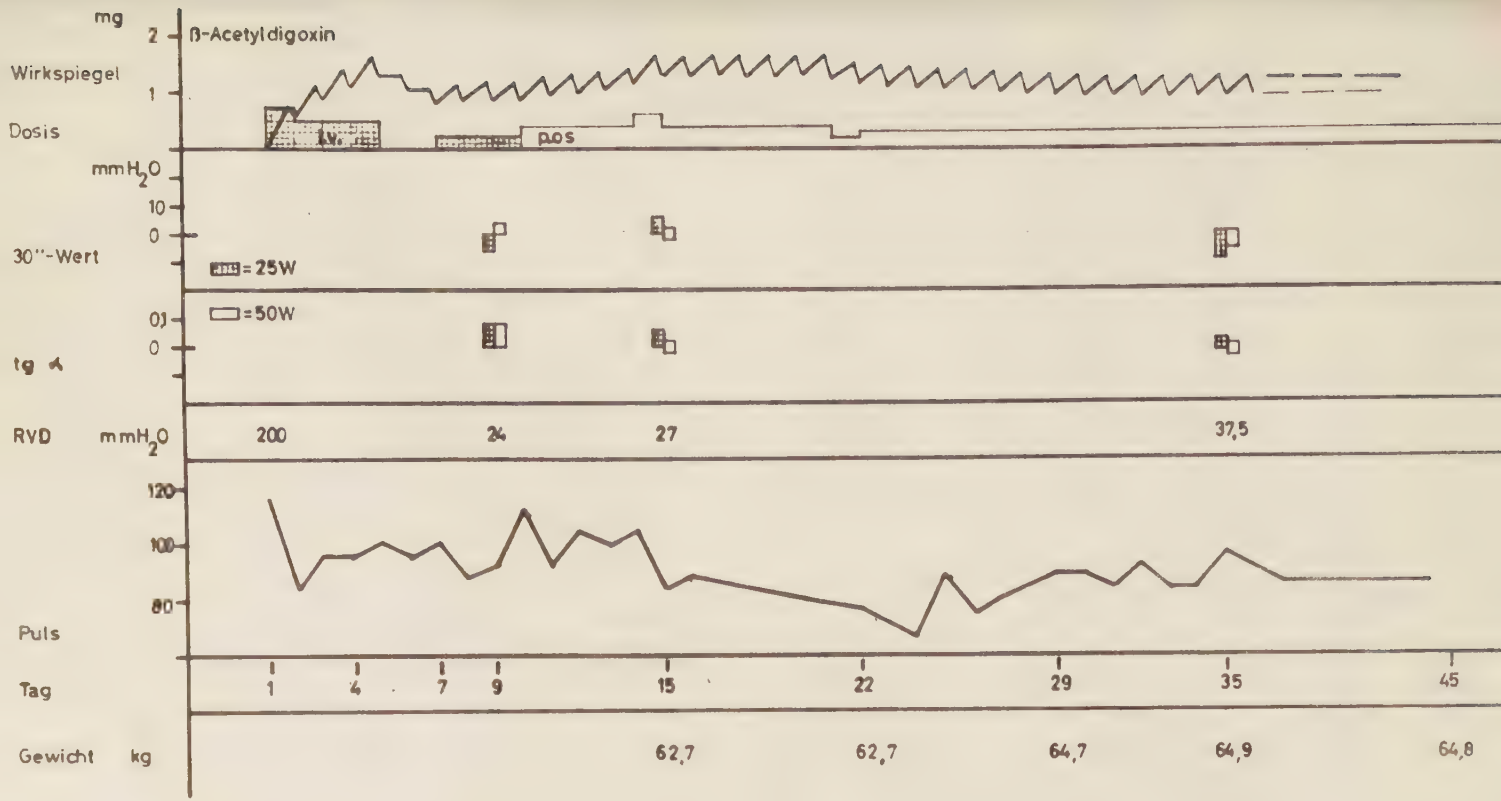
Fall 6 Chr.Sch., 53 J., männl.

Diagnose:
Herzinsuffizienz bei Kardiosklerose, wahrscheinliche dekompensierte Hypertonie mit Koronarinsuffizienz

Anamnese:
Nach einer fieberhaften Pleuro-Pneumonie war es zu einer akuten Dekompensation einer seit etwa drei Jahren bestehenden Herzinsuffizienz gekommen. Vierzehn Tage vor der Einweisung trat eine rapide Verschlechterung mit schwerster Atemnot, Mattigkeit und starken Schmerzen in der linken Thoraxhälfte auf.

Befund:
Lebervergrößerung 6 - 8 cm, Lungenödem, schwere Orthopnoe, Lungen- und Hilusstauung
Herzaktion rhythmisch, (12o/'), RR 19o/12o mmHg,
Fundus hypertonicus II
EKG: verlängertes PQ-Intervall (o,24"), deutliche Linksvergrößerung und Innenschichtrepolarisationsstörung

Verlauf:
Eine Anfangsmessung konnte wegen des akuten Zustands nicht vorgenommen werden. Der RVD betrug 2oo mmH_2O. Die Herzinsuffizienz war auf Grund der klinischen Zeichen eindeutig. Die Messungen erfolgten nach Abklingen der klinischen Zeichen. Nach neun Tagen Therapie mit Lasix und ß-Acetyldigoxin erfolgt weitgehende Rekompensation, der tgα ist noch etwas ansteigend. Am 1o. Behandlungstag wurde die Erhaltungsdosis umo,1 mg (insgesamt also o,4 mg) überschritten. Eine Kontrollmessung zeigt normale 3o-Sek-Werte. Am 22. Tag wird die Dosis auf o,3 mg gesenkt. Dies entspricht der am 9. Tag errechneten Erhaltungsdosis, gleichzeitig wird der ursprüngliche Wirkspiegel wieder erreicht. Messungen am 35. Tag ergeben normale BVD-Werte.
Dadurch wird die angenommene Resorptionsquote von 8o % bestätigt.



FALL 6 CHR. SCH. 53 J. ♂

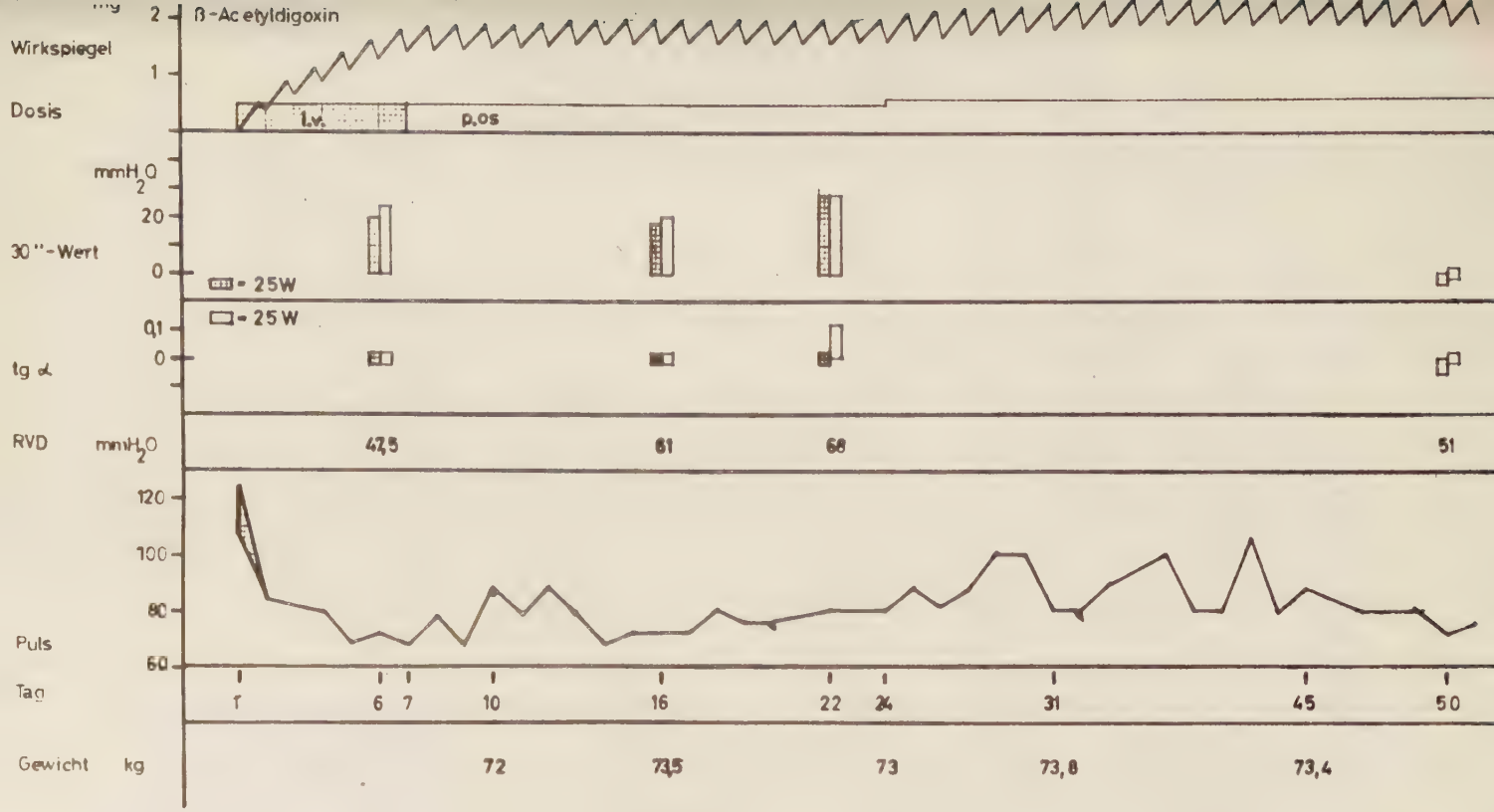
Fall 7 W.M., 61 J., männl.

Diagnose:
Herzinsuffizienz mit absoluter Arrhythmie bei Kardiosklerose, Osteochondrose der LWS mit ischialgiformen Beschwerden

Anamnese:
Seit etwa zehn Jahren ist der Patient wiederholt in stationärer Behandlung wegen seiner Herzbeschwerden. Diese äußern sich in Form von Druckgefühl, Enge und stechenden Schmerzen über der Brust, sowie Herzklopfen und Belastungsdyspnoe.

Befund:
Stauungs-RG's über den basalen Lungenanteilen, Hilusstauung, Lebervergrößerung 3 QF
Herz beidseits dilatiert, Herzaktion arrhythmisch mit leichtem Pulsdefizit (z 124/', p 1o8/')
EKG: absolute Tachyarrhythmie bei Vorhofflimmern, li-ventrikuläre Erregungsrückbildungsstörung

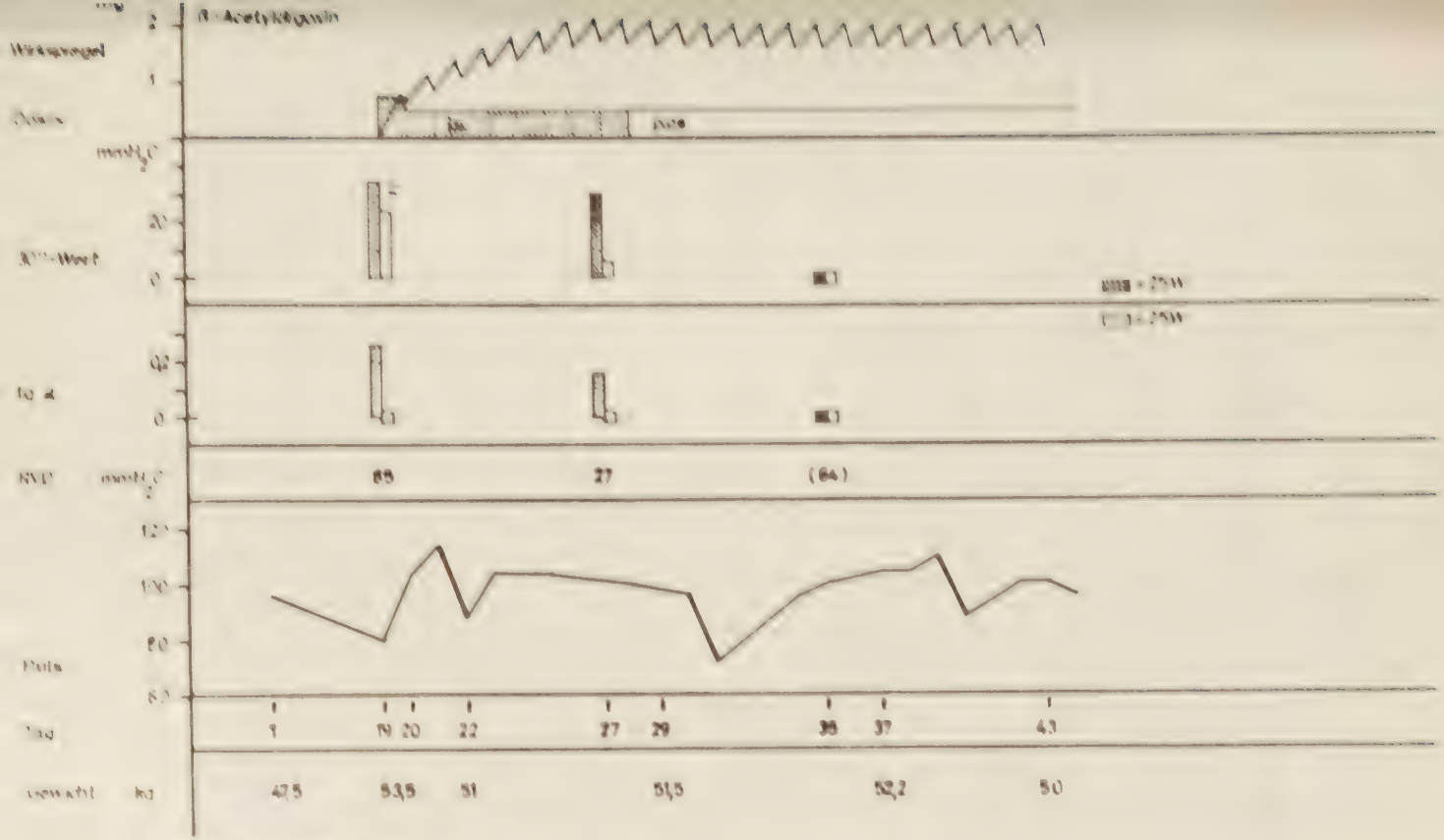
Verlauf:
Wegen der Schwere des klinischen Zustands war eine Anfangsmessung nicht möglich.
Nach sechs Tagen je o,5 mg i.v. ß-Acetyldigoxin ist der Patient klinisch rekompensiert. Der BVD, besonders der 3o-Sek-Wert ist noch deutlich pathologisch. Die Umsetzung auf o,5 mg oral bringt nach sechzehn Tagen eindeutige Verschlechterung. Eine Dosiserhöhung auf o,6 mg führt zur vollständigen Rekompensation auch im BVD.
Die o,6 mg ß-Acetyldigoxin entsprechen bei einer Resorptionsquote von 8o % der errechenbaren Erhaltungsdosis für einen Vollwirkspiegel von 2,4 mg. Für die Richtigkeit der 8o % spricht auch, daß die Meßergebnisse vom 6. und 16. Tag sich nicht unterscheiden. Gleichzeitig wird gezeigt, daß ein Wirkspiegel von 1,9 - 2,o mg für eine volle Rekompensation nicht ausreicht.


mg
2
ß-Acetyldigoxin
Wirkspiegel
1
Dosis
i.v.
p.os
mmH2O
2
20
30''-Wert
0
= 25W
0,1
= 25W
tg α
0
RVD
mmH2O
47,5
61
68
51
120
100
80
Puls
60
Tag
1
6
7
10
16
22
24
31
45
50
Gewicht
kg
72
73,5
73
73,8
73,4

FALL 7 W.M. 61 J. ♂

Fall 8 St.T., 63 J., männl.

Diagnose:
Ungeklärte Anaemie, Herzinsuffizienz
Anamnese:
Der Patient wurde zur Abklärung einer Anaemie (9,6 g % Hb) stationär aufgenommen.
Während der stationären Behandlung machte sich zunehmend eine Herzinsuffizienz mit Entwicklung von Ödemen bemerkbar.
Befund:
Lebervergrößerung mäßig, Herz auskultatorisch und röntgenologisch unauffällig
Verlauf:
Die klinisch akute Herzinsuffizienz ist auch an der ansteigenden Gewichtskurve zu erkennen. Die Anfangswerte im BVD sind deutlich pathologisch.
In den ersten beiden Sitzungen ist der jeweilig erstgemessene Wert besonders hoch. Dies erklärt sich daraus, daß hier die sonst übliche Vorbelastung, die der Gewöhnung an die Versuchsbedingungen dient, mitgemessen wurde. Insofern sind nur die Zweitmessungen aussagekräftig.
Nach acht Tagen i.v. Therapie mit ß-Acetyldigoxin ist der Patient klinisch rekompensiert, die BVD-Werte sind befriedigend, wenn man das oben gesagte bedenkt. Die Umsetzung auf o,5 mg orale Erhaltungstherapie zeigt im BVD keine Verschlechterung.
Während des Untersuchungszeitraums war keine wesentliche Besserung der Anaemie zu verzeichnen, der Hb schwankte immer um 1o,o g %. Erst nach erneuter Aufnahme konnte ein Plasmocytom als Ursache gefunden werden.
Die Berechnung der Resorptionsquote ergibt rund 85 %. Die angenommenen 8o % werden damit etwas überschritten.



FALL 8 ST.T. 63J. ♂

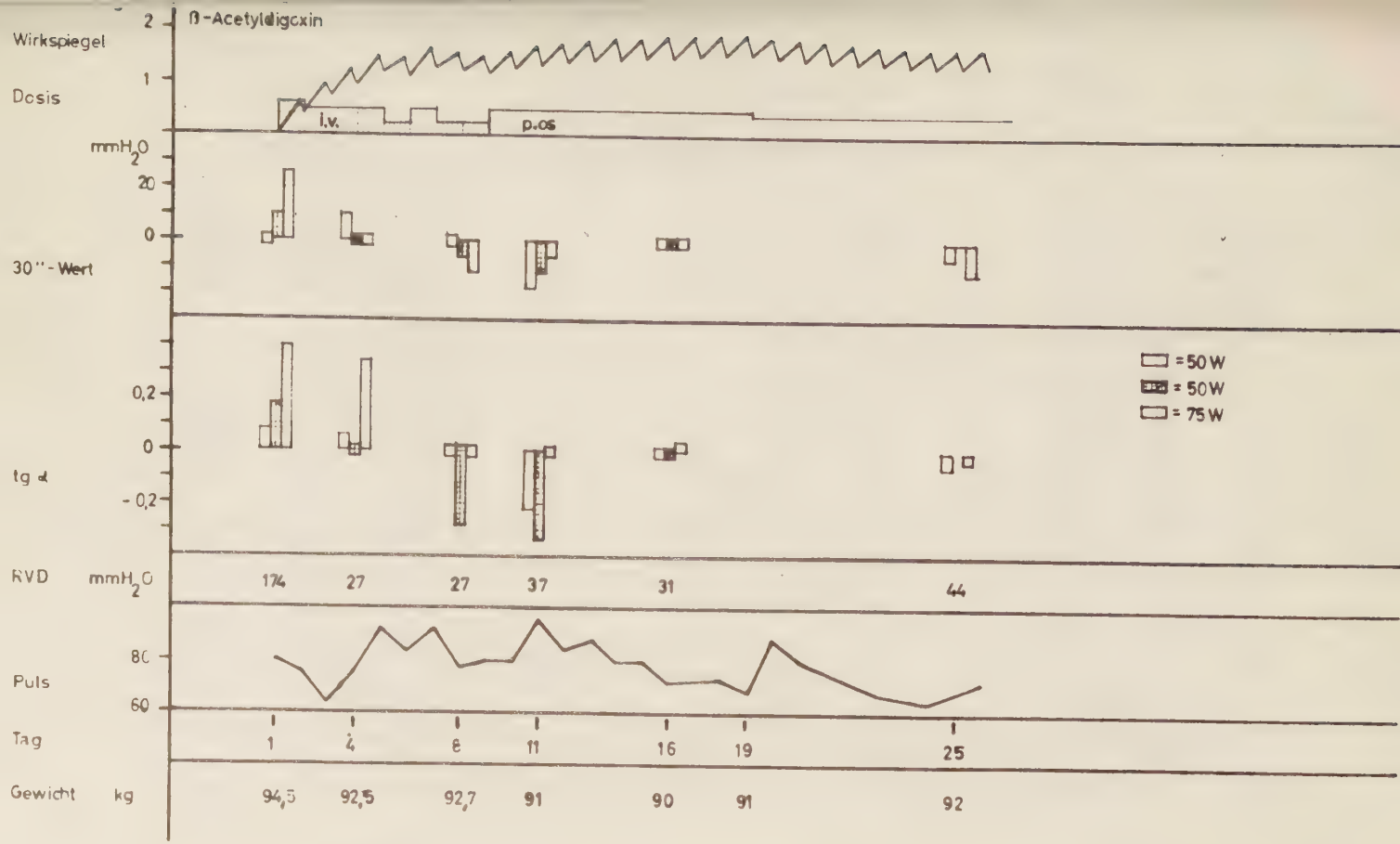
Fall 9 B.A., 59 J., männl.

Diagnose:
Globale Herzinsuffizienz bei essentieller Hypertonie und Diabetes mellitus

Anamnese:
Bei dem Patienten ist seit Jahren eine Hypertonie und Herzinsuffizienz bekannt. Vor vier Jahren stationäre Behandlung wegen Dekompensationserscheinungen. Eine Bronchopneumonie führte zur erneuten Aufnahme.

Befund:
Deutliche Stauung der Jugularvenen, geringe tibiale Ödeme, Lebervergrößerung 2 QF, Lungen- und Hilusstauung. Herz beidseits dilatiert, Herzaktion regelmäßig, Puls 8o/', RR 195/14o mmHg, Fundus Hypertonicus
EKG: Sinusrhythmus, erhebliche li-ventrikuläre Erregungsrückbildungsstörung

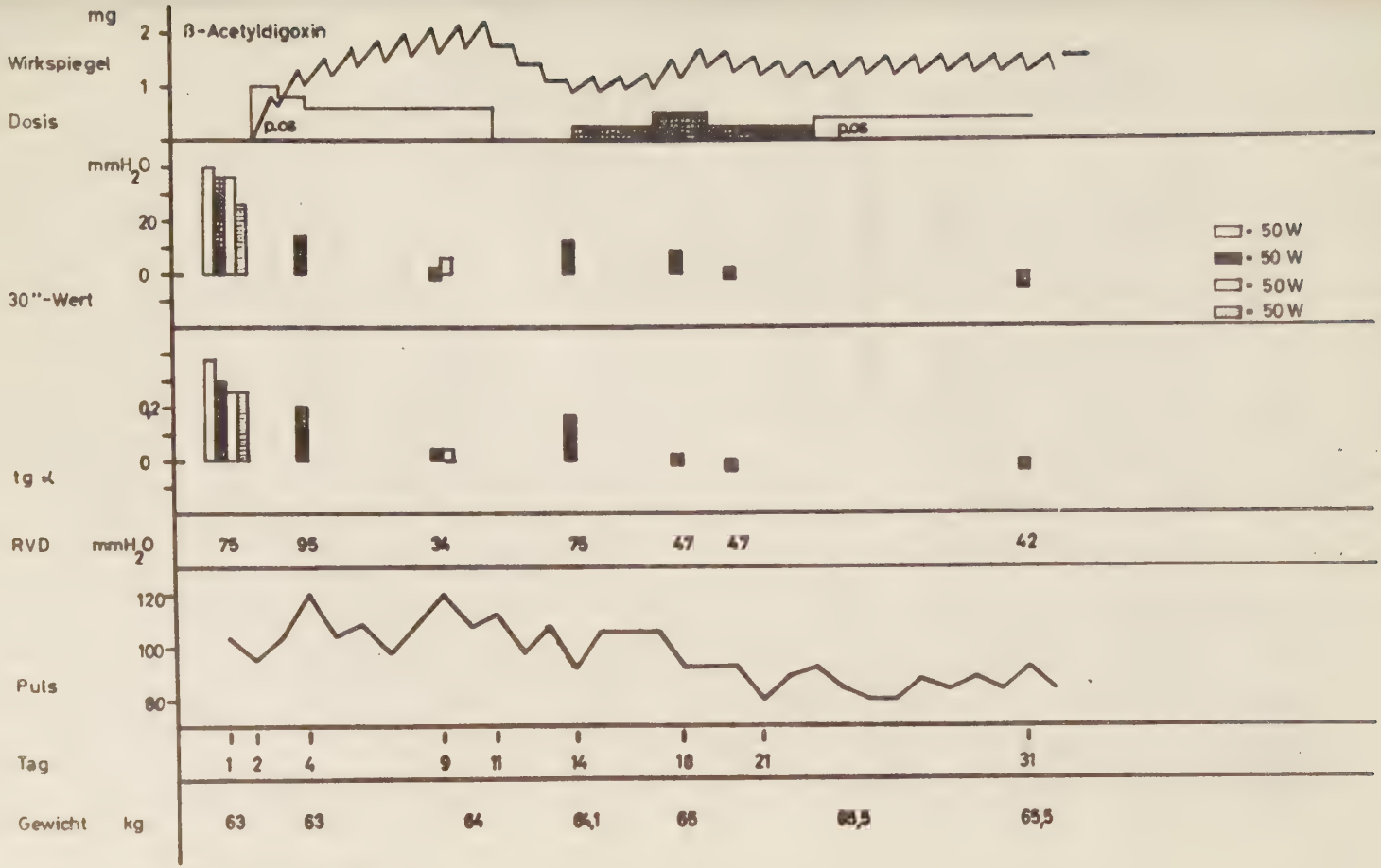
Verlauf:
Die Anfangswerte im BVD sind deutlich pathologisch, der RVD ist auf 174 mmH_2O erhöht.
Klinisch rasche Rekompensation nach vier Tagen mit tgl. o,5 mg ß-Acetyldigoxin, der BVD ist noch nicht befriedigend. Nach weiteren vier Tagen mit insgesamt 1,25 mg i.v. ist auch im BVD eine vollständige Rekompensation erreicht.
Die Umsetzung auf oral o,5 mg bringt keine Verschlechterung. Die Reduzierung der Dosis auf o,4 mg erweist sich auch im BVD als Erhaltungsdosis ausreichend.
Bei einer Resorptionsquote von 8o % entspricht die tägliche Erhaltungsdosis von o,4 mg dem errechenbaren Wert. Die entsprechenden BVD-Messungen (vgl. 8. und 25. Tag) bestätigen die Richtigkeit der Annahme.
Eine Erhaltungsdosis von o,5 mg bringt weder eine weitere Besserung noch wird damit schon die toxische Grenze erreicht. Das Auffinden eines ausreichenden Vollwirkspiegels wird durch den BVD erleichtert.


β-Acetyldigoxin
Wirkspiegel
Dosis
2
1
i.v.
p.os
mmH2O
20
0
30''-Wert
0,2
0
- 0,2
tg α
= 50 W
= 50 W
= 75 W
RVD mmH2O
174
27
27
37
31
44
80
60
Puls
Tag
1
4
8
11
16
19
25
Gewicht kg
94,5
92,5
92,7
91
90
91
92

FALL 9 B.A. 59 J. ♂

Fall 1o O.P., 62 J., männl.

Diagnose:
Herzinsuffizienz und Emphysembronchitis
Anamnese:
Der Patient war wegen einer Skrotalhernie operiert worden. Wegen des Verdachts auf Herzinsuffizienz wurde er in stationäre Behandlung überwiesen.
Befund:
Ruhedyspnoe, Einflußstauung, Cyanose
Tachykardie
Verlauf:
Die Anfangswerte im BVD sind deutlich pathologisch. Eine relativ hochdosierte Sättigungstherapie führt zu einer raschen Rekompensation. Am 11. Tag wird eine dreitägige Medikationspause eingelegt, in der im BVD ein neuerlicher Anstieg der Werte zu sehen ist. Die klinischen Daten lassen keine Veränderung erkennen. Danach folgen zehn Tage intravenöse Therapie. Am 23. Tag wird auf orale Erhaltungstherapie umgestellt,
Es zeigt sich, daß der anfangs erreichte Wirkspiegel, bedingt durch die rasche Sättigung, zu hoch war. Die Resorptionsquote liegt bei 8o %, der Wirkspiegel bei 1,6 mg. Die Kriterien zur Beurteilung der ausreichenden Wirkspiegelhöhe lieferte der BVD.
Die bestehende Tachykardie war besonders hartnäckig und kaum beeinflußbar. Die Gewichtskurve zeigt einen steten Anstieg. Dies liegt aber nicht an einer etwa stetig schlechter werdenden Herzleistung, sondern allein daran, daß der etwas abgemagerte Patient während seiner stationären Behandlung erst sein Sollgewicht wieder erreichen mußte.



FALL 10 Q.P. 62 J. ♂

Fall 11 F.T., 67 J., männl.

Diagnose:

Mitralinsuffizienz, globale Herzinsuffizienz, Epilepsie

Anamnese:

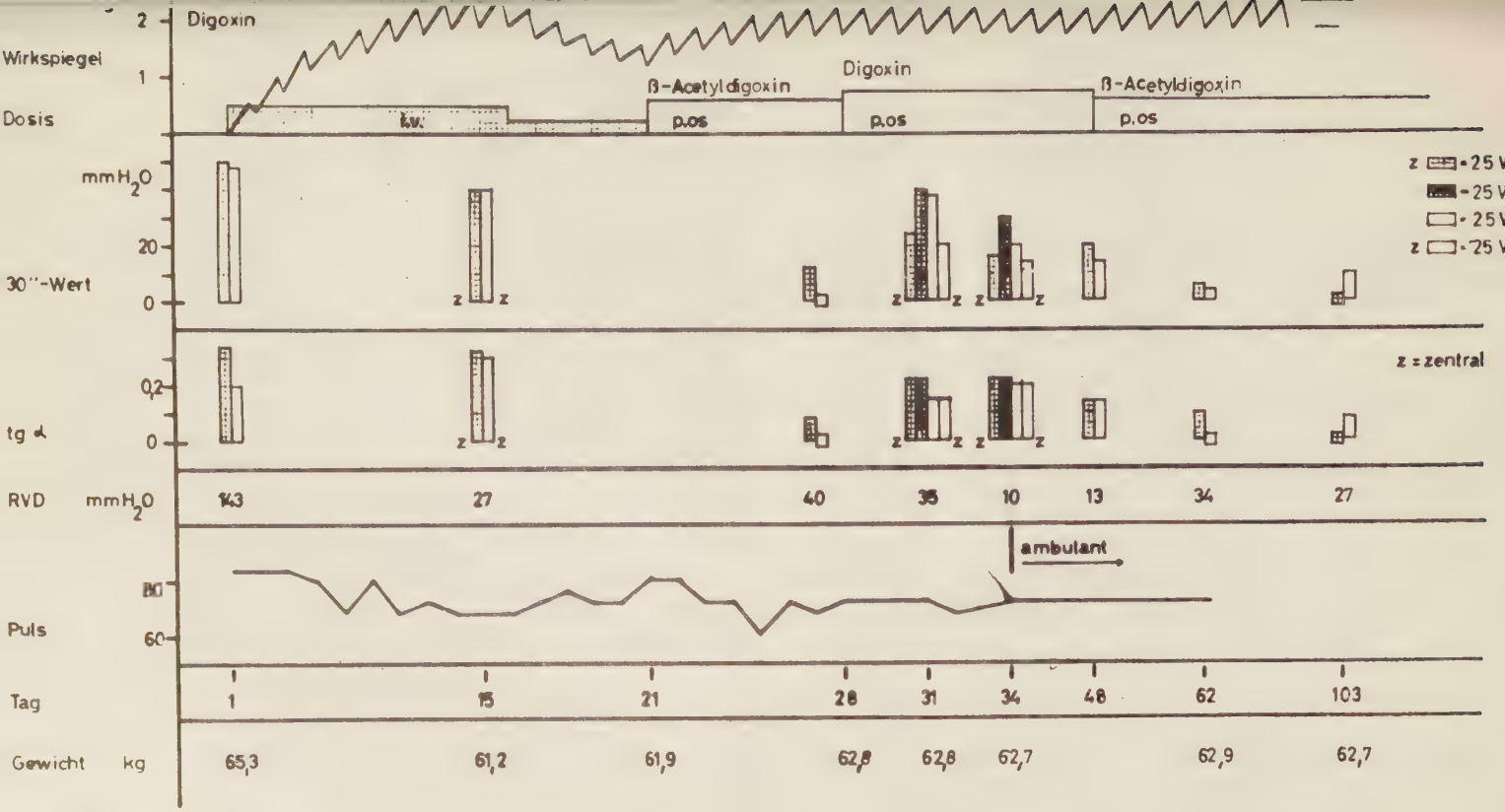
Der Patient war schon häufiger in stationärer Behandlung, zuletzt vor sieben Monaten. Zur erneuten Aufnahme führte eine neuerliche Dekompenstion der bestehenden Herzinsuffizienz. Der Patient litt zuletzt unter nächtlichem Husten, Atemnot und einer Nykturie (4 - 5 mal).

Befund:

Schwerst dekompensierter hydropischer Zustand, Ödeme, Lebervergrößerung, erhebliche Stauungszeichen in der Lunge. Der Auskultationsbefund spricht für Mitralinsuffizienz.

Verlauf:

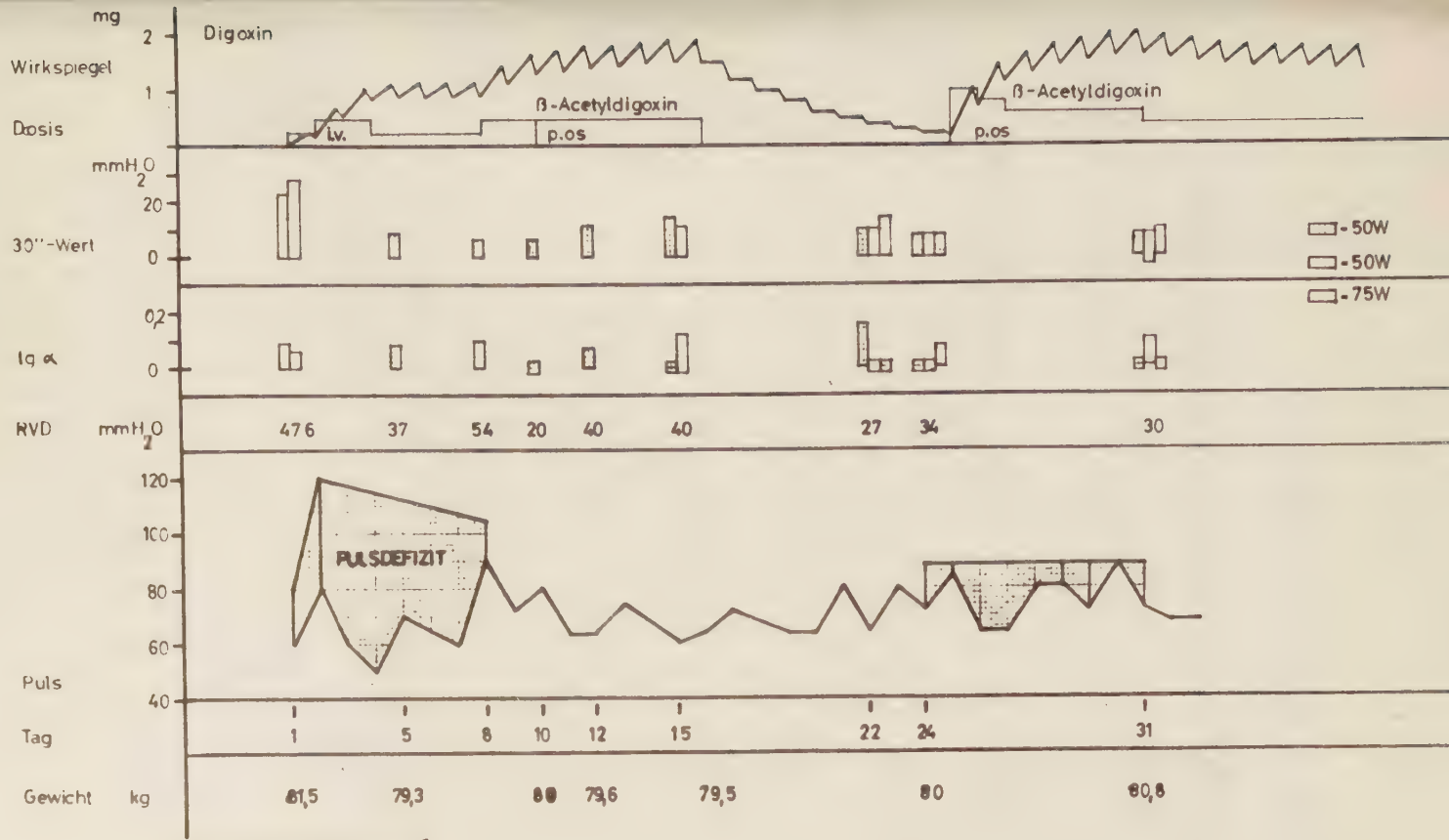
Die Anfangsmessungen ergeben hochpathologische Werte, die auch während der intravenösen Therapie mit täglich o,5 mg Digoxin, sowie Diuretica bis zum 15. Tag nicht wesentlich gebessert werden können. Am 27. Tag überschreiten die BVD-Werte die Normgrenze nur mehr geringfügig. Vom 28. - 47. Tag wird die Therapie mit o,75 mg Digoxin per os fortgesetzt. Diese Dosis entspricht etwa der vorher mit o,6 mg ß-Acetyldigoxin erreichten Erhaltungsdosis. Mehrfache BVD-Messungen ergeben eine eindeutige Verschlechterung. Erst die neuerliche Behandlung mit o,6 mg ß-Acetyldigoxin bringt im BVD befriedigende Ergebnisse.
Die klinischen Beobachtungen sind nur am Anfang aussagekräftig. So fällt das Gewicht vom 1. - 15. Tag um 4,1 kg. Der Vergleich mit den an diesem Tag gemessenen BVD-Werten rechtfertigt den Hinweis auf die unterschiedliche Feinheit der Methoden. Im folgenden Behandlungsverlauf kann nur noch der BVD als Indikator angewendet werden.
Zur Beurteilung der Resorptionsquote dient ein Vergleich der Meßergebnisse vom 27. und 62., sowie 1o3. Tag. Die eindeutig schlechteren Ergebnisse in der Behandlungszeit mit Digoxin (31., 34., 48. Tag) legen nahe, daß die Resorptionsquote von 6o % für Digoxin in diesem Fall zu hoch liegt. Die Resorptionsquote für ß-Acetyldigoxin muß deswegen über 8o % angenommen werden.
Bei zwei Sitzungen wurden die Venendruckmessungen simultan auch zentral durchgeführt. Besonders im tg α stimmen die Meßwerte völlig überein, während beim 3o-Sek-Wert die zentralen Werte etwas niedriger als die peripheren liegen.



FALL 11 F.T. 67 J. ♂

Fall 12 J.B., 64 J., männl.

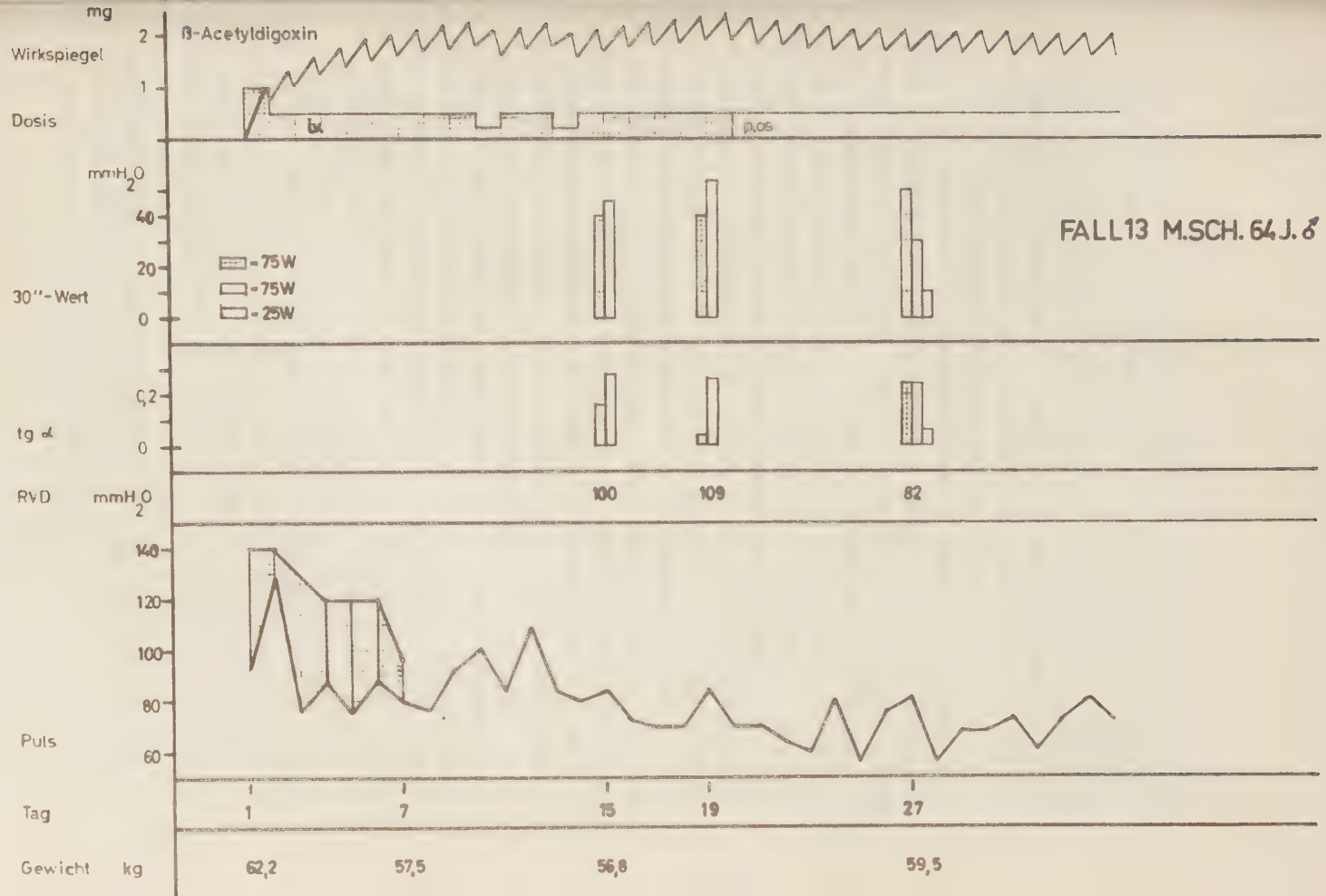
Diagnose:
Herzinsuffizienz bei Kardiosklerose
Anamnese:
Seit zwei Jahren leidet der Patient unter den Zeichen einer leichten Herzinsuffizienz mit Belastungsdyspnoe, Schwindelgefühl, Nykturie, Herzklopfen und Druck in der Herzgegend. Vor der Aufnahme kam es mehrfach zu nächtlichen Verwirrtheitszuständen und einmal zu einer kurzdauernden Bewußtlosigkeit, die mit heftiger Atemnot und Krämpfen in Armen und Beinen verbunden war.
Befund:
Keine Ödeme, Lebervergrößerung 2 QF, Herz nicht vergrößert, Herzaktion arrhythmisch mit Pulsdefizit (z 1o4/', p 64/')
EKG: Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, möglicher früherer Infarkt
Verlauf:
Die Anfangsmessungen des BVD bringen leicht pathologische Werte. Die i.v. Therapie mit Digoxin führt am 8. Tag zur klinischen Rekompensation, auf Grund der Ergebnisse im BVD wird die i.v. Sättigung bis zum 1o. Tag fortgesetzt. Die Umsetzung auf orale ß-Acetyldigoxin-Therapie bringt eine leichte Verschlechterung: Gewicht, 3o-Sek-Wert und tg α steigen etwas an und bleiben dann nach dem 15. Tag etwa gleich. Nach Absetzen der Therapie ist der BVD nur am 6. Tag bei 75 W pathologisch (die anderen Werte liegen an der oberen Grenze), nach neun Tagen kommt es allerdings zu einem neuerlichen Pulsdefizit, das die Indikation zu einer Fortsetzung der Therapie darstellt. Ein eindeutiges Ansteigen des BVD konnte deshalb nicht abgewartet werden.
Die Resorptionsquote liegt etwas unter 8o %. Dies wird deutlich in dem Anstieg der BVD-Werte vom 1o. - 15. Tag, außerdem im Vergleich der Meßwerte vom 15. und 31. Tag.



FALL 12 J.B. 64 J. ♂

Fall 13 M.Sch., 64 J., männl.

Diagnose:
Schwere Herzinsuffizienz bei V.a. Kardiosklerose
Anamnese:
Der Patient litt vor der Aufnahme an zunehmendem nächtlichen Husten und Atemnot, außerdem an Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Appetitlosigkeit.
Befund:
Venenstauung, stark dyspnoisch, deutliche Lippencyanose, keine Ödeme, Lebervergrößerung 8 - 1o cm
Herz beidseits dilatiert, Herzaktion arrhythmisch mit Pulsdefizit (z 132/', p 4o/')
EKG: Absolute Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern, li-Vergrößerung, li-ventrikuläre Erregungsrückbildungsstörung
Rö: Lungenunterfelder, Veränderungen im Sinne einer Bronchopneumonie
Verlauf:
Eine Anfangsmessung war wegen des schwer dekompensierten Zustands nicht möglich.
Die Pulsfrequenz konnte nach längerer i.v. Therapie gesenkt werden, der BVD zeigt unter niedrigen Belastungen (25 W) normale Werte. Höhere Belastungen führten zu pathologischen 3o-Sek-Werten und tg α .
Der Patient war schwer rekompensierbar und therapieablehnend. Nach kurzer Zeit erfolgte schon eine neuerliche Dekompensation. Der Patient zeigte dann eine sehr hohe Glykosidtoleranz (Wirkspiegel bei 2,5 mg).
Eine Aussage zur Resorption ist in diesem Fall nicht möglich.


mg
Wirkspiegel
2
1
β-Acetyldigoxin
Dosis
bx
p.os
mmH2O
40
20
0
30''-Wert
-75W
-75W
-25W
FALL 13 M.SCH. 64 J. ♂
0,2
0
tg α
RVD
mmH2O
100
109
82
140
120
100
80
60
Puls
Tag
1
7
15
19
27
Gewicht kg
62,2
57,5
56,8
59,5

ERGEBNISSE

Bei 13 Patienten wurden in 6o Sitzungen 115 Messungen vorgenommen.
Eine Herzinsuffizienz lag auch klinisch bei 12 der Patienten vor, bei 2 Fällen - den Vorversuch mitgerechnet - bestand klinisch ein Verdacht auf Herzinsuffizienz, der mit Hilfe des Belastungsvenendruckes verifiziert werden konnte.
Als Kriterien des Belastungsvenendruckes dienen der 3o Sekunden-Wert und der tgα , dabei kann der 3o Sekunden-Wert als das sicherere Kriterium gewertet werden. Der Anstieg der Mitteldruckkurve, ausgedrückt als tgα , hat mehr hinweisenden Charakter. Als absolutes Kriterium kommt der tgα nicht in Frage, weil er zu starken individuellen Schwankungen unterworfen ist und auch nicht differenziert genug berechnet werden kann. Als Gradmesser für die Schwere einer Insuffizienz ist der tgα daher auch nicht so gut brauchbar wie der 3o Sekunden-Wert.
Bei 12 von 13 Fällen kann ein Zusammenhang zwischen Digitalisdosierung und entsprechendem Verhalten des Belastungsvenendruckes gesehen werden. Im Vorversuch wird anhand der Originalkurven gezeigt, wie die Herzglykosidtherapie im Kurvenbild sichtbar wird. Die Reproduzierbarkeit wird in Doppelmessungen und in Auslaß- und Absetzversuchen verdeutlicht.
Zur Therapie wurde fast ausschließlich ß-Acetyldigoxin verwendet. Bei den vorliegenden Untersuchungen lag die Resorptionsquote um 8o %, bei 2 Fällen war sie etwas höher (Fall 8, 11).
Die klinischen Kriterien Gewicht, Puls (Tachykardie, Pulsdefizit) stimmten im wesentlichen mit den auf Grund des Belastungsvenendruckes möglichen Aussagen überein.
Differenzen zeigten sich in der Genauigkeit bezüglich der Bestimmung des Zeitpunktes der optimalen Rekompensation und des individuellen Wirkspiegels. Dabei wurde immer wieder deutlich, daß der Belastungsvenendruck als empfindlicherer Indikator zu werten ist.
Belastungsvenendruckmessungen bei Störungen in der Reizbildung und im Erregungsablauf zeigten (Fall 5, 11), daß die myokardiale Leistungsfähigkeit nicht gleichzeitig herabgesetzt sein

muß. Eine myokardiale Leistungsverschlechterung ergab sich z.B. in Fall 5 erst nach Erreichen eines toxischen Wirkspiegels. Bei einer Patientin (Fall 2) trat nach zunächst normalem Verlauf Erbrechen auf. Mit Hilfe des Belastungsvenendruckes konnte dieses Symptom als nicht toxisch geklärt werden. Nach Beseitigung störender äußerer Einflüsse, die offenbar zu einer psychisch bedingten Reaktion geführt hatten, konnte die erforderliche Therapie durchgeführt werden.
Bei einigen Fällen war eine Anfangsmessung aus klinischen Gesichtspunkten nicht möglich. Die typischen Zeichen einer schweren Herzinsuffizienz ließen eine zusätzliche Belastung nicht vertretbar erscheinen. Eine vorliegende Herzinsuffizienz kann dabei aber auf Grund der eindeutigen klinischen Befunde als sicher angenommen werden.
Als Sonderfall muß das Cor pulmonale betrachtet werden (Fall 3), Hier war zwar eine Besserung im Belastungsvenendruck abzulesen, als Beweis für einen Resorptionsversuch war dies aber wegen der vorliegenden schwersten Dekompensation nicht verwendbar. Ob die Besserung der Herzleistung (meßbar mit dem Belastungsvenendruck) allein durch die Glykoside und Diuretica oder auch durch Bettruhe, Lagerung, Sauerstoffzufuhr und Aderlaß erreicht wurde - oder in welchem Verhältnis die Maßnahmen zueinander stehen - ist fraglich.
Zwei Fälle zeigen herausfallende Ergebnisse: Fall 12 kann dennoch mitverwertet werden, da er nur in der Fehlerbreite schwankt. Eine Änderung der Herzleistungsfähigkeit ließ sich wegen der geringen Schwankungen bei den Meßwerten nicht ausreichend deutlich ablesen. Immerhin zeigte sich bei Dosisverringerung eine Tendenz zum Pathologischen.
Fall 13 war auch klinisch nicht rekompensierbar. Hier hatte man den Eindruck, daß weder der Schweregrad der Erkrankung vom Patienten begriffen noch eine adäquate Behandlung akzeptiert wurde. Die Medikationsvorschriften wurden nicht beachtet, die insgesamt ablehnende Haltung machten eine erfolgversprechende Behandlung zunächst unmöglich.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Anhand der 13 untersuchten Fälle konnte gezeigt werden, daß der Belastungsvenendruck ein sicheres Kriterium für die Digitalisprüfung darstellt. Diese Erfahrung stimmt mit Untersuchungen überein, die 1958 mit Herzglykosiden gemacht wurden (33).
Für das Vorgehen ergaben sich hier folgende Möglichkeiten:
Durch Absetzen eines Digitalispräparates und entsprechende Registrierung des zunehmenden Dekompensationsgrades kann bei angemessener Fallzahl eine Aussage über Wirkungsdauer und Abklingquote gemacht werden.
Durch Umsetzen von parenteraler auf orale Therapie oder durch Vergleich mit Herzglykosiden bekannter Einzelcharakteristik sind Aussagen über die Resorptionsquote möglich.
Durch Erniedrigung oder Erhöhung der Dosis läßt sich mit Hilfe des Belastungsvenendruckes genauer die individuell benötigte optimale Wirkdosis bestimmen als mit klinischen Symptomen allein. Der Belastungsvenendruck erlaubt auch eine genauere Überprüfung des klinischen Rekompensationsgrades, besonders in der Sättigungsphase. Der klinische Eindruck einer vollständigen Rekompensation kann schon bei einem Wirkspiegel entstehen, der niedriger ist als der, der letztlich benötigt wird.
Der Belastungsvenendruck erlaubt demnach verbindliche Aussagen zu den wichtigsten Größen Wirkspiegel, Resorptionsquote und Wirkungsdauer. Im Vergleich zu anderen klinischen Prüfungsmethoden kommt man dabei mit niedrigeren Fallzahlen aus. Ausschlaggebend dafür ist die Genauigkeit des Belastungsvenendruckes als Herzkreislaufparameter. Mit Mehrfachmessungen bei verschiedenen Belastungsstufen ist eine gute Reproduzierbarkeit und damit eine große Aussagekraft erreichbar, auch wenn der 3o Sekunden-Wert physiologischen Schwankungen unterworfen ist. Die enge Korrelation zwischen Herzleistungsfähigkeit und Belastungsvenendruck - speziell dem 3o Sekunden-Wert - ist in großen Reihenuntersuchungen unter Beweis gestellt worden (16, 17, 18, 19, 22). Um etwaige Schwankungen gering zu halten, müssen bei der Durchführung der Messungen äußere

Störfaktoren möglichst ausgeschaltet werden.
Für Herzglykosidprüfungen bietet der Belastungsvenendruck besondere Vorteile.
Durch eine von subjektiven Eindrücken unabhängige quantitative Feststellung des Rekompensationsgrades kann der optimale Wirkspiegel zweifelsfrei ermittelt werden. Gleichzeitig wird damit auch eine effektive Therapie gewährleistet. Die Schnelligkeit und Genauigkeit, mit der der Belastungsvenendruck die Erkennung einer Besserung oder Verschlechterung der Herzleistungsfähigkeit erlaubt, ist den klinischen Methoden überlegen. Auch die Unterscheidung von toxischen Symptomen und Nebenwirkungen wird erleichtert. Erbrechen z.B. kann bei einem Patienten eine Nebenwirkung oder aber ein toxisches Symptom bedeuten. Die Erfassung des Rekompensationsgrades mit dem Belastungsvenendruck ermöglicht eine verläßliche Einordnung dieses Symptoms.
Eine genügend gesicherte Aussage über Resorptions- und Abklingquote ist auf Grund der vorliegenden Untersuchungen noch nicht möglich. Immerhin entsprechen die gefundenen Ergebnisse den von anderen Autoren gefundenen Werten (6, 13, 29, 30). Das Gleiche gilt auch für die Vollwirkdosis.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 13 Herzinsuffizienten wurden 115 Einzelmessungen durchgeführt, um die Brauchbarkeit des Belastungsvenendruckes zur klinischen Digitalisprüfung zu erweisen. Die Untersuchungen erfolgten am ß-Acetyldigoxin, das wegen seiner günstigen Resorptionsquote besonders interessant ist. Es konnte gezeigt werden, daß der Belastungsvenendruck präzise Aussagen zu allen wichtigen Größen, wie Wirkspiegel, Wirkungsdauer und Resorptionsquote erlaubt. In Schnelligkeit und Genauigkeit ist der Belastungsvenendruck dabei den klinischen Methoden überlegen.

LITERATUR

1	Augsberger, A.	Med. Welt 2o (1951) 1471
2	Augsberger, A.	Klin. Wschr. 39/4o (1954) 945
3	Battermann, R.C.; A.C. de Graaf	Am. Heart J. 34 (1947) 663
4	Benthe, H.F.; K. Chenpanich	Arzneimittelforschung 15 (1965) 486
5	Blumberger, K.	Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 62 (1942) 424
6	Blumberger, K.	Med. Welt 17 (1966) 82
7	Burri, C.; W. Müller, E. Kuner, M. Allgöwer	Schweiz. Med. Wschr. 19 (1966) 624
8	Färber, A.; W. Riedel	Münch. Med. Wschr. 13 (1966) 721
9	Gillmann, H.; F. Grosse-Brockhoff	Dtsch. Med. Wschr. 88 (1963) 1
1o	Grauwiler, J.; W.R. Schalch, W. Taeschler	Schweiz. Med. Wschr. 41 (1966) 1381
11	Greeff, K.; D. Schwarzmann, G. Waschulzik	Arzneimittelforschung 15 (1965) 483
12	Haberland, G.	Arzneimittelforschung 15 (1965) 481
13	Hilger, H.H.; J. Wackerbauer, W. Meyer; D. Hermanütz	Verhandl. Dtsch. Ges. Inn. Med. 72 (1967) 898
14	John, S.	Münch. Med. Wschr. 1o3 (1961) 1228
15	Kast, G.; H. Klepzig	Med. Welt 18 (1967) 634
16	König, E.	Dtsch. Med. Wschr. 83 (1958) 14o
17	König, E.; N. Zöllner	Dtsch.Arch.Klin.Med.2o4 (1957) 1o7
18	König, E.; F. Trepel	Med. Klinik 59 (1964) 624
19	König, E.; F. Trepel, A. Lemp, P. Merguet, K.L. Froer	Z. Kreisl. Forsch. 2 (1968) 151
2o	Kroetz, C.	Therapiewoche 1 (195o) 93
21	Kuhn, M.; H. Lichti, A. Wartburg	Helv. Chim. Acta 45 (1962) 881
	Lemp, A.; E. König, F. Trepel, K.L. Froer, K.-P. Boergen	Z. Kreisl. Forsch. im Druck
	Reindell, H.; K. König, H. Roskamm	Funktionsdiagnostik des gesunden und kranken Herzens, Stuttgart 1967
	Repke, K.	Internist 8 (1966) 418

25	Rothlin	Triangel 1 (1952) 1
26	Seeberger, E.	Ärztl. Forsch. 1 (1966) 595
27	Stoll, A.; W. Kreis	Helv. Chim. Acta 17 (1934) 592
28	Storz, H.,	Med. Welt 17 (1966) 1802
29	Storz, H.	Dtsch. Med. Wschr. 12 (1968) 523
30	Wendt, K.H.; G. Laubinger, A. Lenhartz	Dtsch. Med. Wschr. 35 (1967) 1532
31	White, W.F.; O. Gisvold	J. Am. Pharm. Ass. 41 (1952) 46
32	Withering, W.	An account of the foxglove and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy and other diseases. Birmingham, 1785; Nachdruck: Med. Classics 2 (1937) 305
33	Zöllner, N.; E. König	Z. Kreisl. Forsch. 47 (1958) 31

An dieser Stelle möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. E. König für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, sowie für seine großzügige Unterstützung und Beratung bei der Versuchsdurchführung und Ausarbeitung danken.
Mein Dank gilt ebenso Herrn Dr. K.-L. Froer, der mir jederzeit in freundschaftlicher Weise behilflich gewesen ist.

Lebenslauf

Als drittes von vier Kindern des Diplomlandwirtes Dr. sc. nat. Heinrich F l e c k und seiner Ehefrau Margot Fleck, geborene Reuß, wurde ich am 24. 1o. 1942 in Dresden geboren. Bedingt durch den Beruf meines Vaters lebten wir in Kremsier (Mähren). Bei Kriegsende flüchtete meine Mutter mit uns Kindern nach Bayern; mein Vater starb im Nov./dez. 1945 in russischer Kriegsgefangenschaft.
Meine Schulzeit verbrachte ich zunächst in Deggendorf/Donau. Ab 1954 besuchte ich das Staatliche Landschulheim Marquartstein/Obb. und legte im Juni 1962 die Reifeprüfung der Oberrealschule ab.
Im Sommer 1962 bewarb ich mich um die Aufnahme in das Evangelische Studienwerk Villigst. Im Rahmen einer halbjährigen Studienvorbereitung ("Werksemester"), die vom Studienwerk in Haus Villigst für neuaufgenommene Studenten durchgeführt wurde, arbeitete ich als Pfleger im Evangelischen Krankenhaus Schwerte/Ruhr.
Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1963 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. 1963 bestand ich das Vorphysikum und nach drei weiteren Semestern im Sommer 1965 das Physikum. Ich studiere jetzt im sechsten klinischen Semester und werde im Herbst 1968 das Medizinische Staatsexamen ablegen.
Seit März 1967 bin ich mit der Lehramtsassessorin Ilse Fleck, geborene Lades, verheiratet und lebe in München.